Майский В.В., Аляутдин Р.Н.

Фармакология с общей рецептурой

Библиография: Фармакология с общей рецептурой [Электронный ресурс] : учебное пособие Майский В.В., Аляутдин Р.Н. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970422731.html

Авторы: Майский В.В., Аляутдин Р.Н.

Издательство: ГЭОТАР-Медиа

Год издания: 2012

Прототип: Электронное издание на основе: Фармакология с общей рецептурой: учебное пособие. Майский В.В., Аляутдин Р.Н. 3-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 240 с.: ил. - ISBN 978-5-9704-2273-1.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Аннотация

В учебном пособии представлены сведения об основных группах современных лекарственных средств и наиболее распространенных лекарственных препаратах. Подробно описаны препараты, широко применяемые в практической медицине (антиангинальные, гипотензивные, противовоспалительные средства и др.).

Вместе с тем о средствах, применяемых узкими специалистами (противоэпилептические, противобластомные средства и др.), даны более общие сведения. Особенностью пособия является то, что в соответствии с современными требованиями к учебным изданиям первыми приведены международные непатентованные названия лекарственных средств (основные синонимы указаны в скобках).

Настоящее пособие содержит учебный материал по курсу фармакологии для фельдшерских и акушерских отделений медицинских училищ и может быть дополнением к учебнику.

Гриф: Гриф Минобрнауки России. Рекомендовано ГОУ ВПО "Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова" в качестве учебного пособия для студентов учреждений среднего профессионального образования, обучающихся по специальностям 060101.52 "Лечебное дело" и 060102.51 "Акушерское дело" по дисциплине "Фармакология".

ПРЕДИСЛОВИЕ

Памяти замечательного человека и прекрасного педагога В.В. Майского посвящаю это издание.

Предлагаемое издание является обновленной версией пособия по фармакологии для фельдшерских и акушерских отделений медицинских училищ В.В. Майского «Фармакология с рецептурой». Первое издание этого пособия, написанное моими учителями В.В. Майским и В.К. Муратовым, стало бестселлером в студенческой среде. Настоящее пособие фактически является 5-м изданием этого учебника. В то же время пособие основательно переработано и дополнено новыми лекарственными препаратами и современными сведениями об их действии и применении.

В пособии сохранен принцип представления лекарственных препаратов - в первую очередь указаны международные непатентованные названия (МНН) лекарственных средств, а в скобках обычно приведены наиболее распространенные дженериковые названия, в том числе и отечественные. Введение МНН совершенно необходимо, учитывая большое количество импортных препаратов, а также то, что в связи с приватизацией фармацевтических предприятий отечественные названия лекарственных средств из «государственных» превратились в обычные фирменные названия.

Международные названия лекарственных препаратов являются основными в «Федеральном руководстве для врачей по использованию лекарственных средств», одобренном и рекомендованном МЗ РФ (М., 2001), а также в Регистре лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств» (М., 2000).

В связи с невозможностью указать все лекарственные формы препаратов, выпускаемых разными фирмами, формы выпуска лекарств отдельно не приведены. Наиболее важные сведения о формах выпуска и назначении лекарственных препаратов даны в тексте учебника.

Профессор *Р.Н. Аляутдин*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

♠ - обозначение торговых наименований лекарственных средств
АПФ - ангиотензинпревращающий фермент
ГАМК - γ-аминомасляная кислота
ГЭБ - гематоэнцефалический барьер
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА - диоксифенилаланин
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
КСФ - колониестимулирующий фактор
ЛПВП - липопротеины высокой плотности
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности
ЛППП - липопротеины промежуточной плотности
МАО - моноаминоксидаза
НПВС - нестероидные противовоспалительные средства
РНК - рибонуклеиновая кислота
СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита
ФОС - фосфорорганические соединения
ХМ - хиломикроны
ЦНС - центральная нервная система
ЦОГ – циклооксигеназа

ВВЕДЕНИЕ

Фармакология - наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом и о путях изыскания новых лекарственных средств.

Действие лекарственных средств на организм обозначают термином «фармакодинамика». Это понятие включает фармакологические эффекты, механизмы действия, локализацию действия, виды действия.

Влияния организма на лекарственные вещества относят к понятию «фармакокинетика», которое включает всасывание, распределение, депонирование, превращения и выведение лекарственных веществ из организма.

Фармакодинамику и фармакокинетику фармакологи изучают в опытах на животных. Кроме того, о фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных веществ судят, исследуя их свойства при применении в клинике. Такие данные относят к области клинической фармакологии.

В фармакологических лабораториях ведется также работа по изысканию новых лекарственных средств. Основным их источником является химический синтез. Часть веществ извлекают из растительного и животного сырья, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. В последние годы появились рекомбинантные препараты и препараты моноклональных антител.

В настоящее время к новым лекарственным средствам предъявляют высокие требования (особенно к их безопасности). Каждый новый лекарственный препарат исследуется очень подробно; такие исследования доступны только крупным фармакологическим лабораториям.

Если при лабораторных исследованиях нового средства получают хорошие результаты, материалы исследования передают в Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств, по заключению которого МЗ РФ дает разрешение для его клинических испытаний. Только после успешных клинических испытаний принимают решение о промышленном производстве нового лекарственного препарата.

В настоящее время большое количество лекарств импортируется из других стран. Многие лекарственные препараты производят одновременно ряд фирм, и каждая из них дает препарату свое название. Поэтому один и тот же препарат может поступать в аптеки под разными названиями. В то же время для большинства лекарств существуют международные непатентованные названия, которые обычно указывают на упаковке препарата после его фирменного названия. Так как запомнить все фирменные названия лекарственных препаратов невозможно, нужно ориентироваться прежде всего на их международные названия.

В курсе фармакологии выделяют «Общую фармакологию», в которой рассматриваются общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики, и «Частную фармакологию», содержащую сведения об отдельных группах лекарственных веществ и отдельных лекарственных препаратах.

В качестве прикладного раздела приводится «Общая рецептура» (правила выписывания в рецептах основных лекарственных форм).

I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
А. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика - всасывание, распределение, депонирование, превращения и выведение лекарственных веществ.

Все эти процессы связаны с проникновением лекарственных веществ через биологические мембраны. Основные способы проникновения веществ через биологические мембраны: пассивная диффузия, фильтрация и активный транспорт.

Пассивная диффузия - проникновение веществ через мембрану в любом ее месте по градиенту концентрации (если с одной стороны мембраны концентрация вещества выше, чем с

другой, вещество проникает через мембрану в сторону меньшей концентрации). Поскольку мембраны состоят в основном из липидов, путем пассивной диффузии через мембрану легко проникают липофильные неполярные вещества, т.е. вещества, хорошо растворимые в липидах и не несущие электрических зарядов. Наоборот, гидрофильные полярные вещества (вещества, хорошо растворимые в воде и имеющие электрические заряды) путем пассивной диффузии через мембрану практически не проникают.

Многие лекарственные вещества являются слабыми электролитами - слабокислыми соединениями или слабыми основаниями. В растворе часть таких веществ находится в неионизированной (неполярной) форме, а часть - в виде ионов, несущих электрические заряды. В кислой среде увеличивается ионизация оснований, а в щелочной среде - ионизация кислых соединений. Путем пассивной диффузии через мембраны проникает неионизированная (неполярная) часть слабого электролита. Таким образом, пассивная диффузия слабых электролитов обратно пропорциональна степени их ионизации.

Фильтрация лекарственных веществ происходит в основном через межклеточные промежутки, через которые проходит вода и растворенные в ней вещества. Путем фильтрации через межклеточные промежутки проходят гидрофильные полярные вещества. Степень их фильтрации зависит от величины межклеточных промежутков.

В эндотелии сосудов периферических тканей (мышцы, подкожная клетчатка, внутренние органы) межклеточные промежутки достаточно велики, и большинство гидрофильных полярных лекарственных веществ легко проходит через них путем фильтрации. При этом вещества могут проникать из крови в ткани и из тканей в кровь по градиенту концентрации.

В эндотелии сосудов головного мозга межклеточные промежутки отсутствуют и фильтрация лекарственных веществ невозможна. Эндотелий сосудов мозга образует барьер, который препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в мозг, - гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Липофильные неполярные вещества проходят через ГЭБ путем пассивной диффузии значительно легче. Однако часть липофильных соединений (например, лоперамид, паклитаксел и др.) не проникает в мозг, так как на уровне эндотелия сосудов головного мозга «выкачивается» обратно специальной транспортной системой.

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) промежутки между клетками эпителия слизистой оболочки невелики и фильтрация веществ ограничена, поэтому в ЖКТ гидрофильные полярные вещества всасываются плохо; наоборот, липофильные неполярные вещества хорошо всасываются путем пассивной диффузии.

Активный транспорт - транспорт лекарственных веществ через мембраны с помощью специальных транспортных систем (обычно белковых веществ). Активный транспорт избирателен, насыщаем (т.е. имеет количественные ограничения), требует затрат энергии, может происходить против градиента концентрации. Путем активного транспорта переносятся, например, аминокислоты в ЖКТ и в головном мозге через ГЭБ.

1. ВСАСЫВАНИЕ (АБСОРБЦИЯ)

При большинстве путей введения лекарственные вещества, прежде чем они попадут в кровь, проходят процесс всасывания.

Различают энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (помимо пищеварительного тракта) пути введения лекарственных веществ.

Энтеральные пути введения - введение веществ под язык, внутрь, ректально. При этих путях введения хорошо всасываются липофильные неполярные вещества и плохо - гидрофильные полярные соединения.

При введении веществ под язык (сублингвально) всасывание происходит быстро, и вещества попадают в кровь, минуя печень. Однако всасывающая поверхность невелика, поэтому таким путем можно вводить только высокоактивные вещества, назначаемые в малых дозах. Например, сублингвально применяют таблетки нитроглицерина, содержащие 0,0005 г препарата; действие наступает через 1-2 мин.

При назначении веществ внутрь *(per os)* лекарственные средства (таблетки, драже, микстуры и др.) проглатывают; всасывание веществ происходит в основном в тонкой кишке.

Из тонкой кишки вещества через систему воротной вены попадают в печень и только затем в общий кровоток. В печени многие вещества подвергаются превращениям (биотрансформации), в связи с чем в кровь может попасть лишь часть вводимого вещества. Количество неизмененного вещества, попавшего в общий кровоток, в процентном отношении к введенному количеству обозначают термином «биодоступность». Например, биодоступность пропранолола 30%. Это означает, что при введении внутрь в дозе 0,01 г (10 мг) только 0,003 г (3 мг) неизмененного препарата попадает в кровь.

Некоторые лекарственные средства вводят *ректально* (в прямую кишку) в виде ректальных суппозиториев (свечей) или лекарственных клизм. При этом 50% вещества после всасывания попадает в кровь, минуя печень.

Парентеральные пути введения - введение веществ, минуя пищеварительный тракт. Наиболее употребительные парентеральные пути введения: в вену, под кожу, в мышцы.

При внутривенном введении лекарственное вещество сразу попадает в кровь; действие вещества развивается очень быстро, обычно в течение 1-2 мин. Чтобы не создавать в крови слишком высокую концентрацию вещества, большинство лекарственных средств перед внутривенным введением разводят в 10-20 мл изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида, изотонического (5%) раствора

декстрозы (Глюкозы) или в воде для инъекций и вводят медленно, в течение нескольких минут. Нередко лекарственные вещества в 250-500 мл изотонического раствора вводят в вену капельно, иногда в течение многих часов.

В вену нельзя вводить масляные растворы и взвеси (суспензии) в связи с опасностью закупорки сосудов (эмболии)! В то же время в вену иногда вводят небольшие количества гипертонических растворов (например, 10-20 мл 40% раствора декстрозы (Глюкозы♠), которые быстро разводятся кровью.

При внутримышечном введении (чаще всего в мышцы ягодицы) вещества могут всасываться путем пассивной диффузии и путем фильтрации (через межклеточные промежутки в эндотелии кровеносных сосудов). Таким образом, внутримышечно можно вводить и липофильные неполярные, и гидрофильные полярные соединения.

В мышцы нельзя вводить гипертонические растворы и раздражающие вещества. В то же время в мышцы вводят масляные растворы и взвеси (суспензии). При введении взвеси в мышце создается депо препарата, из которого лекарственное вещество может медленно и длительно всасываться в кровь.

При *подкожном* введении (в подкожную жировую клетчатку) вещества всасываются так же, как и при внутримышечном введении, но более медленно, так как кровоснабжение подкожной клетчатки меньше, чем кровоснабжение скелетных мышц. Под кожу иногда с осторожностью вводят масляные растворы и взвеси. Однако по сравнению с введением в мышцы масляные растворы и взвеси медленнее всасываются и могут образовывать инфильтраты.

Из других путей введения лекарственных средств в клинической практике используют *ингаляционное* введение (вдыхание газообразных веществ, паров летучих жидкостей, аэрозолей), введение веществ *под оболочки мозга, внутриартериальное* введение и некоторые другие.

2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

При попадании в общий кровоток липофильные неполярные вещества распределяются в организме относительно равномерно, а гидрофильные полярные вещества - неравномерно. Препятствиями для распределения гидрофильных полярных веществ являются, в частности, гистогематические барьеры, т.е. барьеры, отделяющие некоторые ткани от крови. К таким барьерам относят ГЭБ, гематоофтальмический и плацентарный барьеры.

ГЭБ препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в ткани мозга. При воспалении мозговых оболочек проницаемость ГЭБ повышается.

Гематоофтальмический барьер препятствует проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в ткани глаз.

Плацентарный барьер во время беременности препятствует проникновению ряда веществ из организма матери в организм плода.

3. ДЕПОНИРОВАНИЕ

При распределении лекарственного вещества в организме часть вещества может накапливаться или задерживаться (депонироваться) в различных тканях. Из депо вещество высвобождается в кровь и оказывает фармакологическое действие. Липофильные вещества могут депонироваться в жировой ткани. Так, средство для внутривенного наркоза тиопентал-натрия вызывает наркоз, который продолжается в среднем 15 мин. Кратковременность действия, в частности, связана с тем, что 90% тиопентал натрия депонируется в жировой ткани. После прекращения наркоза наступает посленаркозный сон, который продолжается 2-3 ч и связан с действием препарата, высвобождаемого из жирового депо.

Антибиотики из группы тетрациклинов на длительное время депонируются в костной ткани. Тетрациклины не рекомендуют назначать маленьким детям, так как, депонируясь в костной ткани, они могут нарушать развитие скелета.

Многие вещества депонируются в крови, связываясь с белками плазмы. В соединении с белками плазмы вещества не проявляют фармакологической активности. Однако часть вещества высвобождается из связи с белками и оказывает фармакологическое действие.

Вещества, которые более прочно связываются с белками, могут вытеснять вещества с меньшей прочностью связывания. Действие вытесненного вещества при этом усиливается, так как увеличивается концентрация в плазме крови его свободной (активной) формы. Например, сульфаниламиды или салицилаты могут таким образом усиливать действие назначаемых одновременно непрямых антикоагулянтов. При этом свертываемость крови может чрезмерно снижаться, что ведет к кровотечениям.

4. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

Большинство лекарственных веществ в организме подвергается превращениям (биотрансформации). Различают *метаболическую*

трансформацию (окисление, восстановление, гидролиз) и *конъюгацию* (ацетилирование, метилирование, образование соединений с глюкуроновой кислотой и др.). Соответственно продукты превращений называют метаболитами и конъюгатами. Как правило, они менее активны, чем исходные соединения, но иногда метаболиты оказываются активнее (токсичнее) исходных веществ.

Большинство лекарственных веществ подвергается биотрансформации в печени под влиянием ферментов, локализованных в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени и называемых *микросомальными ферментами.*

Эти ферменты действуют на липофильные неполярные вещества, превращая их в гидрофильные полярные соединения, которые легче выводятся из организма. Активность микросомальных ферментов зависит от пола, возраста, заболеваний печени, действия некоторых лекарственных средств. Так, у мужчин активность микросомальных ферментов несколько выше, чем у женщин (синтез этих ферментов стимулируется мужскими половыми гормонами). Поэтому мужчины более устойчивы к действию многих химических веществ.

У новорожденных система микросомальных ферментов несовершенна, поэтому ряд лекарственных веществ (например, хлорамфеникол) в первые недели жизни назначать не рекомендуют в связи с их выраженным токсическим действием.

Активность микросомальных ферментов печени снижается в пожилом возрасте, поэтому многие лекарственные препараты лицам старше 60 лет назначают в меньших дозах по сравнению с лицами среднего возраста.

При заболеваниях печени активность микросомальных ферментов может снижаться, в связи с этим замедляется биотрансформация лекарственных средств, усиливается и удлиняется их действие.

Известны лекарственные вещества, повышающие активность микросомальных ферментов печени (например, фенобарбитал, гризеофульвин и рифампицин). При одновременном назначении с ними других препаратов (например, глюкокортикоидов, противозачаточных средств для приема внутрь) действие последних может ослабляться.

Некоторые лекарственные вещества (циметидин, хлорамфеникол и др.) снижают активность микросомальных ферментов печени и поэтому могут усиливать действие других препаратов.

5. ВЫВЕДЕНИЕ

Большинство лекарственных веществ выводится из организма через почки в неизмененном виде или в виде продуктов биотрансформации. В почечные канальца вещества поступают при фильтрации плазмы крови в почечных клубочках; многие вещества секретируются в просвет проксимальных канальцев. Липофильные неполярные вещества в канальцах подвергаются обратному всасыванию (реабсорбции) путем пассивной диффузии, а гидрофильные полярные соединения мало реабсорбируются и выводятся почками.

Выведение (экскреция) слабых электролитов прямо пропорционально их ионизации (ионизированные соединения мало реабсорбируются). Поэтому для ускоренного выведения кислых соединений (например, производных барбитуровой кислоты, салицилатов) реакцию мочи следует изменять в щелочную сторону, а для выведения оснований - в кислую.

Кроме того, лекарственные вещества могут выделяться через ЖКТ (выделение с желчью), с секретами потовых, слюнных, бронхиальных и других желез. Летучие лекарственные вещества выделяются из организма через легкие с выдыхаемым воздухом.

У женщин в период кормления лекарственные вещества могут выделяться молочными железами и с молоком попадать в организм ребенка. Поэтому кормящим матерям не следует назначать лекарства, которые могут неблагоприятно воздействовать на ребенка.

Биотрансформацию и экскрецию лекарственных веществ объединяют термином «элиминация». Время, за которое концентрация вещества в плазме крови снижается наполовину, обозначают термином «период полуэлиминации» ($t_{1/2}$).

Б. ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика - фармакологические эффекты, механизмы действия, локализация действия, виды действия лекарственных веществ.

Фармакологические эффекты лекарственного вещества - изменения в деятельности органов, систем организма, которые вызывает данное вещество (например, усиление сокращений сердца, снижение артериального давления, стимуляция умственной деятельности, устранение страха и напряженности и т.п.). Как правило, каждое вещество вызывает ряд характерных для него фармакологических эффектов. В каждом конкретном случае используют лишь определенные эффекты лекарственного средства, которые определяют как основные эффекты. Остальные (неиспользуемые, нежелательные) фармакологические эффекты называют побочными эффектами.

Механизмы действия лекарственных веществ - способы, которыми вещества вызывают фармакологические эффекты. К основным вариантам механизмов действия относят действие на специфические рецепторы, ферменты, ионные каналы, транспортные системы.

Большинство лекарственных веществ действует на специфические рецепторы. Эти рецепторы представлены чаще всего функционально активными белковыми молекулами;

взаимодействие с ними дает начало биохимическим реакциям, которые ведут к возникновению фармакологических эффектов. Примерами специфических рецепторов могут быть холинорецепторы, адренорецепторы, опиоидные рецепторы и др. Вещества, стимулирующие специфические рецепторы, называют агонистами, а вещества, которые блокируют эти рецепторы, - антагонистами.

Примером влияния веществ на ферменты может быть действие антихолинэстеразных средств, которые блокируют ацетилхолинэстеразу (фермент, расщепляющий ацетилхолин) и таким образом усиливают и удлиняют действие ацетилхолина.

Известны лекарственные вещества, которые стимулируют или блокируют ионные каналы клеточных мембран, т.е. каналы, которые избирательно проводят ионы Na^+, K^+, Ca^{2+} (натриевые, калиевые, кальциевые каналы) и др. Например, местно-анестезирующие и некоторые противоаритмические вещества (хинидин, лидокаин) блокируют натриевые каналы. В медицинской практике применяют блокаторы кальциевых каналов, активаторы калиевых каналов.

Примером влияния веществ на транспортные системы может быть действие трициклических антидепрессантов, которые блокируют обратный транспорт норадреналина и серотонина через пресинаптическую мембрану из синаптической щели в пресинаптическое окончание.

Возможны и другие механизмы действия. Например, диуретик маннитол увеличивает диурез за счет повышения осмотического давления в почечных канальцах.

Механизмы действия различных лекарственных веществ изучены в разной степени. В процессе их изучения представления о механизмах действия могут не только усложняться, но и существенно меняться.

Понятие «локализация действия» означает преимущественное место (места) действия тех или иных лекарственных веществ. Например, сердечные гликозиды действуют в основном на сердце.

К понятию «виды действия» относят местное и общее (резорбтивное) действие, рефлекторное действие, основное и побочное действие, прямое и косвенное действие.

Примером местного действия может быть действие местноанестезирующих средств. Большинство лекарств оказывает общее (резорбтивное) действие, которое обычно развивается после всасывания (резорбции) вещества в кровь и его распространения в организме.

Как при местном, так и при резорбтивном действии вещества могут возбуждать различные чувствительные рецепторы и вызывать рефлекторные реакции.

Основное действие лекарственного вещества - его эффекты, которые используют в каждом конкретном случае. Все остальные эффекты при этом оценивают как проявления побочного действия.

Лекарственные вещества могут оказывать на те или иные органы прямое действие. Кроме того, действие лекарственных веществ может быть косвенным. Например, сердечные гликозиды оказывают на сердце прямое действие, но, улучшая работу сердца, эти вещества повышают кровоснабжение и функции других органов (косвенное действие).

В. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОДИНАМИКУ И ФАРМАКОКИНЕТИКУ

1. СВОЙСТВА ВЕЩЕСТВ

Фармакодинамика и фармакокинетика веществ зависят прежде всего от их химического строения. Вещества сходной химической структуры (например, барбитураты, бензодиазепины) оказывают, как правило, сходное фармакологическое действие. Несомненное значение имеют физико-химические свойства веществ (липофильность, полярность, степень ионизации).

Действие каждого лекарственного вещества зависит от его дозы или концентрации. При увеличении дозы действие вещества усиливается. При арифметической шкале доз зависимость

доза-эффект имеет чаще всего гиперболический характер. При использовании логарифмической шкалы доз характерна S-образная зависимость доза-эффект.

Сравнивая дозы, в которых 2 вещества вызывают эффект одинаковой величины, судят об их активности. Обычно сравнивают дозы 50% эффекта. Так, если такая доза вещества А в 2 раза меньше, чем вещества Б, это означает, что вещество А в 2 раза активнее вещества Б.

Кроме того, выделяют понятие «эффективность» лекарственных веществ, о которой судят по величине максимального эффекта. Так, если максимальный эффект вещества А в 2 раза выше, чем максимальный эффект вещества Б, это означает, что вещество А в 2 раза эффективнее вещества Б.

Выделяют пороговые, или минимальные действующие, дозы, средние и высшие терапевтические дозы. Диапазон терапевтических доз от минимальной до высшей определяют термином «широта терапевтического действия» (терапевтическая широта). В более высоких дозах вещества вызывают токсические эффекты; такие дозы называют токсическими.

2. СВОЙСТВА ОРГАНИЗМА

Фармакодинамика и фармакокинетика веществ зависят от пола, возраста, массы тела, индивидуальной чувствительности, функциональных и патологических состояний человека, которому эти вещества назначают.

Мужчины по сравнению с женщинами более устойчивы к действию большинства веществ, так как мужские половые гормоны стимулируют синтез микросомальных ферментов печени.

Детям лекарственные вещества назначают в меньших дозах по сравнению со взрослыми. Во-первых, это связано с тем, что у детей масса тела меньше, чем у взрослых. Во-вторых, ко многим веществам (например, к морфину, неостигмина метилсульфату) дети более чувствительны, чем взрослые. С возрастом чувствительность организма к разным лекарственным веществам изменяется по-разному. Поэтому нельзя пересчитывать дозу лекарственного вещества для ребенка, исходя из дозы для взрослого. Каждый лекарственный препарат следует использовать в дозах, рекомендуемых для определенного возраста.

У пожилых людей (старше 60 лет) снижается активность микросомальных ферментов печени, замедляется выведение многих веществ почками. Поэтому при назначении лекарств пожилым людям дозы препаратов, угнетающих центральную нервную систему - ЦНС (снотворные, нейролептики, препараты группы морфина и др.), а также дозы сердечных гликозидов, мочегонных средств рекомендуют уменьшать до 1/2 от доз для лиц среднего возраста. Дозы других ядовитых и сильнодействующих веществ уменьшают до 2/3 от доз для лиц среднего возраста. Антибиотики, сульфаниламиды, витаминные препараты назначают взрослым в дозах, не зависящих от возраста.

Фармакокинетика и фармакодинамика веществ в определенной степени зависят от массы тела. В целом, чем больше масса тела, тем больше должна быть доза вещества. В отдельных случаях для более точного дозирования дозы веществ рассчитывают на 1 кг массы тела больного.

Возможны различия в индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам. Так, миорелаксант суксаметония йодид (Дитилин♠) действует обычно 5-10 мин, а у некоторых больных - 5-6 ч; противомалярийное средство примахин у ряда больных может вызывать разрушение эритроцитов (гемолиз) и т.д. Такого рода необычные реакции, как правило, связаны с генетической недостаточностью тех или иных ферментов и обозначаются термином «идиосинкразия».

Действие лекарственных веществ может зависеть от функционального состояния организма или какой-либо его системы. Как правило, вещества стимулирующего типа действия сильнее действуют на фоне угнетения соответствующей функции, угнетающие вещества сильнее действуют на фоне возбуждения.

Некоторые лекарственные вещества действуют только при патологических состояниях. Например, ацетилсалициловая кислота (Аспирин♠) снижает только повышенную температуру тела, сердечные гликозиды стимулируют работу сердца в основном при сердечной

недостаточности. Патологические состояния могут изменять действие веществ. Так, при заболеваниях печени удлиняется действие веществ, которые инактивируются в печени, в очаге воспаления резко ослабляется действие местно-анестезирующих средств.

3. ПОРЯДОК НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Выраженность действия ряда лекарственных веществ может зависеть от времени суток, что связано с циклическими изменениями продукции ферментов или других эндогенных веществ. Выявлены циркадианные (околосуточные - 22-26 ч) ритмы действия многих веществ. Так, глюкокортикоиды наиболее активны в 8 ч утра, наркотические анальгетики - в 16 ч и т.п.

При повторных введениях действие лекарственных веществ может ослабляться, поэтому, для того чтобы получить прежний эффект, приходится увеличивать дозу. Такое явление обозначают термином «привыкание» (толерантность).

Если вещество медленно выводится из организма, то при повторных его введениях действие может усиливаться за счет накопления вещества в организме (материальная кумуляция).

При повторном введении некоторых веществ, вызывающих необычно приятные ощущения (морфин, кокаин и др.), у предрасположенных лиц возникает сильное стремление к повторным приемам препарата - лекарственная зависимость, которая усугубляется тем, что при отмене препарата возникают тягостные ощущения, обозначаемые термином «абстиненция». При лекарственной зависимости к морфину (морфинизм) абстиненция проявляется сильными мышечными болями, нарушениями функций ЦНС, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения и др.

При комбинированном применении 2 лекарственных веществ или более их действие может усиливаться или ослабляться. Простое суммирование эффектов 2 одинаково действующих веществ обозначают как аддитивное действие. Если одно вещество значительно усиливает действие другого вещества, это называют потенцированием. Ослабление действия веществ при их совместном применении обозначают как антагонизм.

4. ПОБОЧНОЕ И ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Практически все лекарственные средства в терапевтических дозах одновременно с желаемым, полезным действием оказывают нежелательное, а иногда и опасное действие. Нежелательное действие лекарственных веществ при их применении в терапевтических дозах называют *побочным.* Различают побочные эффекты неаллергической и аллергической природы.

Неаллергические побочные эффекты специфичны для каждого лекарственного вещества, усиливаются при увеличении дозы и устраняются специфическими антагонистами.

Аллергические реакции сходны у всех лекарственных средств, мало зависят от дозы (могут возникать при малых дозах), ослабляются противоаллергическими средствами.

По тяжести течения аллергические реакции делят на легкие (кожный зуд, крапивница), средней тяжести (отек Квинке, сывороточная болезнь) и тяжелые (анафилактический шок).

Особыми видами побочного действия являются нарушения развития эмбриона или плода при назначении лекарственных средств беременным. Некоторые лекарственные средства при назначении в первые 12 нед беременности способны вызывать нарушения развития эмбриона, которые проявляются затем в форме врожденных уродств, - тератогенное действие. Нежелательное действие на эмбрион, не приводящее к развитию уродств, обозначают как эмбриотоксическое действие. В более поздние сроки беременности возможно неблагоприятное влияние на плод - фетотоксическое действие.

При дозах, превышающих терапевтические (токсические дозы), неблагоприятное действие лекарственных веществ обозначают как *токсическое действие.* Это могут быть тяжелые нарушения функции почек, печени, системы крови, ЦНС, пищеварения и др.

II. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

В периферической нервной системе различают афферентную и эфферентную части. Нервные волокна, которые проводят возбуждение от органов и тканей к ЦНС, называют афферентными, а волокна, проводящие возбуждение от ЦНС к органам и тканям, - эфферентными.

А. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

К афферентной иннервации относят чувствительные нервные окончания и чувствительные нервные волокна. Чувствительные нервные окончания (чувствительные рецепторы) расположены в органах и тканях и способны воспринимать разного рода раздражения. Существуют болевые рецепторы, температурные рецепторы, рецепторы осязания (тактильные), обоняния, вкуса.

Глава 1. Вещества, угнетающие чувствительные нервные окончания или препятствующие действию на них раздражающих средств

К веществам, снижающим чувствительность окончаний афферентных волокон, относят местные анестетики, а к веществам, препятствующим действию на них раздражающих средств, - вяжущие и адсорбирующие средства.

1.1. Местные анестетики

Местные анестетики - вещества, которые способны временно, обратимо блокировать чувствительные рецепторы. В первую очередь блокируются болевые рецепторы, а затем - обонятельные, вкусовые, температурные и тактильные.

Кроме того, местные анестетики нарушают проведение возбуждения по нервным волокнам. Прежде всего нарушается проведение по чувствительным нервным волокнам, однако местные анестетики способны блокировать и двигательные волокна.

Механизм действия местных анестетиков связан с блокадой натриевых каналов в клеточных мембранах нервных волокон. Они проникают внутрь нервного волокна и блокируют натриевые каналы изнутри.

Наиболее ценным свойством местных анестетиков является их способность блокировать болевые рецепторы и чувствительные нервные волокна. В связи с этим их используют для местного обезболивания (местной анестезии), в частности, при хирургических операциях.

Виды анестезии. *Поверхностная (терминальная) анестезия* - в основном анестезия слизистых оболочек (глаза, носа, носоглотки и т.д.). При нанесении анестетика на слизистую оболочку она утрачивает чувствительность, так как анестетик блокирует чувствительные нервные окончания (терминали) в слизистой оболочке.

Поверхностную анестезию используют в глазной практике (например, при удалении инородных тел из роговицы), в отоларингологии (при операциях на слизистой оболочке носа, носоглотки), а также при интубации, введении бронхоскопов, эзофагоскопов и др.

При нанесении анестетиков на слизистые оболочки возможно частичное всасывание веществ и проявление резорбтивного токсического действия. Для уменьшения всасывания анестетиков к их растворам добавляют сосудосуживающие вещества, например, эпинефрин (Адреналин♠).

Предупреждение всасывания анестетиков не только уменьшает их токсичность, но и удлиняет их действие.

Проводниковая анестезия. Если раствор местного анестетика ввести в ткань, окружающую нерв, который содержит чувствительные волокна, то в месте введения анестетика происходит блокада чувствительных нервных волокон. В связи с этим вся область, иннервируемая данным

нервом, утрачивает чувствительность. Такой вид местного обезболивания носит название проводниковой анестезии (блокада нервных проводников).

Так как при этом виде анестезии местный анестетик вводят в ткани и он частично попадает в общий кровоток, возможно его резорбтивное действие. Поэтому для проводниковой анестезии нельзя использовать токсичные анестетики (например, тетракаин). Для уменьшения всасывания и удлинения действия местных анестетиков к их растворам добавляют сосудосуживающие вещества [эпинефрин (Адреналин♠) и др.]. Проводниковую анестезию используют для проведения хирургических операций на конечностях, в зубоврачебной практике и т.д.

Разновидностью проводниковой анестезии является *спинномозговая анестезия.* Раствор анестетика вводят в спинномозговую жидкость на уровне поясничного отдела спинного мозга. При этом происходит блокада чувствительных волокон, поступающих в пояснично-крестцовый отдел спинного мозга, и развивается анестезия нижних конечностей и нижней половины туловища, включая и внутренние органы. Спинномозговую анестезию используют обычно при операциях на органах малого таза и нижних конечностях.

Инфильтрационная анестезия. Раствор местного анестетика невысокой концентрации (0,25-0,55), но в больших количествах (200-500 мл) под давлением вводят в ткани: кожу, подкожную клетчатку, мышцы, ткани внутренних органов. Происходит пропитывание (инфильтрирование) тканей раствором анестетика. При этом блокируются чувствительные нервные окончания и чувствительные нервные волокна, которые находятся в зоне действия анестетика.

Инфильтрационную анестезию используют при многих хирургических операциях, в том числе при операциях на внутренних органах. Как и для проводниковой анестезии, для инфильтрационной анестезии нельзя использовать токсичные анестетики, так как они могут попадать в общий кровоток и оказывать резорбтивное токсическое действие.

Растворяют анестетики для инфильтрационной анестезии обычно в гипотоническом (0,6%) или изотоническом (0,9%) растворе натрия хлорида. Для уменьшения всасывания анестетиков и удлинения их действия к их растворам обычно добавляют эпинефрин (Адреналин*).

Разумеется, для проводниковой, спинномозговой и инфильтрационной анестезии используют только стерильные растворы анестетиков.

Для поверхностной анестезии применяют кокаин, тетракаин, бензокаин, проксиметакаин.

Первым местноанестезирующим средством был кокаин - алкалоид кустарника кока *(Erythroxylon coca)*,произрастающего в VЮжной Америке. Растворы кокаина иногда применяют для поверхностной анестезии. Однако в настоящее время кокаин в значительной степени вытеснен более активными и менее токсичными анестетиками.

Резорбтивное действие кокаина проявляется в возбуждении ЦНС, которое при увеличении дозы сменяется угнетением (смерть при отравлении кокаином наступает вследствие паралича дыхательного центра).

Способность кокаина возбуждать ЦНС, повышать настроение, вызывать ощущение бодрости, прилива сил оказалась причиной злоупотребления этим веществом. При систематическом приеме кокаина у человека возникает сильная потребность к повторному применению препарата, так как при его отсутствии появляется ощущение вялости, разбитости, резко снижается настроение, т.е. развивается лекарственная зависимость (кокаинизм).

Тетракаин (Дикаин♠) - активный, но токсичный анестетик. В связи с высокой токсичностью тетракаин используют в основном для поверхностной анестезии: анестезии слизистых оболочек глаза (0,25-1%), носа и носоглотки (1-2%). Однако даже при таком способе применения тетракаин может всасываться через слизистые оболочки и оказывать резорбтивное токсическое действие. При этом развивается возбуждение ЦНС, которое в тяжелых случаях сменяется ее параличом; смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Для уменьшения всасывания тетракаина к его растворам добавляют эпинефрин (Адреналин*). Чтобы предупредить возбуждающее действие тетракаина на ЦНС, перед его применением назначают барбитураты.

Бензокаин (Анестезин♠) в отличие от других местных анестетиков малорастворим в воде, растворим в спирте, жирных маслах. В связи с этим применяют бензокаин исключительно для поверхностной анестезии в мазях, пастах, присыпках (например, при кожных заболеваниях, сопровождающихся сильным зудом), в суппозиториях ректальных (при поражениях прямой кишки), а также внутрь в порошках при болях в желудке, рвоте.

В офтальмологии для проведения кратковременных манипуляций (удаление инородных тел, определение внутриглазного давления) используют проксиметакаин.

Для проводниковой и инфильтрационной анестезии применяют прокаин, тримекаин, бупивакаин и артикаин.

Прокаин (Новокаин♠) - активный анестетик, действие которого продолжается 30-60 мин. Препарат хорошо растворим в воде и стерилизуется обычными методами. При определенных мерах предосторожности [добавление раствора эпинефрина (Адреналин♠),соблюдение дозировки] токсичность прокаина невелика. Его растворы широко применяют для инфильтрационной (0,25-0,5%) и проводниковой (1-2%) анестезии. Чтобы предупредить всасывание прокаина, к его растворам добавляют 0,1% раствор эпинефрина (Адреналин*). Иногда прокаин используют для спинномозговой анестезии, а в высоких концентрациях (5-10%) - для поверхностной анестезии.

Тримекаин применяют в тех же случаях и в тех же концентрациях, что и прокаин. Тримекаин действует более продолжительно.

Бупивакаин - один из наиболее активных и длительно действующих местных анестетиков. Применяют для инфильтрационной, проводниковой и спинномозговой анестезии.

Артикаин (Ультракаин♠) применяют при инфильтрационной и проводниковой анестезии; действует 1-3 ч.

Для всех видов анестезии применяют лидокаин (Ксикаин♠), который по сравнению с прокаином вызывает более выраженную анестезию и действует более продолжительно (около 1,5 ч). Препарат хорошо растворим в воде, стерилизуется обычными методами.

Токсичность лидокаина несколько выше, чем прокаина, особенно при его применении в высоких концентрациях (1-2%). Растворы лидокаина совместимы с эпинефрином (Адреналин♠) [1 капля 0,1% раствора эпинефрина (Адреналин*) на 10 мл раствора лидокаина, но не более 5 капель на все количество раствора анестетика].

Лидокаин также применяют как противоаритмическое средство.

Для всех видов анестезии применяют также прилокаин, обладающий собственным сосудосуживающим действием, в связи с чем необходимость его введения с эпинефрином (Адреналин*) отсутствует.

Кроме указанных препаратов, для местной анестезии применяют этилхлорид (Хлорэтил♠) - летучую жидкость, выпускаемую в ампулах. При нанесении на кожу этилхлорид быстро испаряется. При этом происходят охлаждение тканей и утрата чувствительности. Этилхлорид применяют при ушибах, растяжениях (например, во время спортивных соревнований), невритах.

1.2. Вяжущие средства

Вяжущие средства при нанесении на воспаленные слизистые оболочки вызывают уплотнение (свертывание) белков отделяемого. Образовавшаяся белковая пленка защищает клетки слизистой оболочки и чувствительные нервные окончания от действия различных раздражающих веществ. При этом уменьшаются боль, отек и гиперемия (покраснение) слизистой оболочки. Таким образом,вяжущие вещества действуют как местные противовоспалительные средства.

К *органическим* вяжущим средствам относят танин, отвар коры дуба, настои листьев шалфея, цветков ромашки, травы зверобоя, плодов черники и др. Эти средства применяют в виде полосканий, для смазывания при воспалении слизистой оболочки рта, горла. Настои зверобоя, черники назначают внутрь при воспалительных заболеваниях ЖКТ.

Кроме того, растворы танина, отвар коры дуба используют при лечении ожогов, язв. Танин иногда применяют при отравлении алкалоидами, солями тяжелых металлов, с которыми танин образует малорастворимые соединения.

Неорганические вяжущие средства - висмута субнитрат (Висмута нитрат основной♠), висмута субгаллат Дерматол♠), трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс (Ксероформ*), свинца ацетат, квасцы алюминиевокалиевые (Квасцы♠), цинка сульфат - оказывают в небольших концентрациях вяжущее и противомикробное действие.

Как вяжущие средства их применяют при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек и кожи: висмута субнитрат (Висмута нитрат основной*), висмута субгаллат (Дерматол*) и трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс (Ксероформ*) - в виде мазей, свинца ацетат и квасцы алюминиевокалиевые (Квасцы*) - в виде промываний и примочек, цинка сульфат - в виде глазных капель при конъюнктивитах и в виде промываний при уретритах, вагинитах.

Висмута субнитрат (Висмута нитрат основной*) в таблетках «Викаир♠», «Викалин♠» назначают внутрь при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритах.

1.3. Адсорбирующие средства

К адсорбирующим средствам относят уголь активированный(уголь растительного или животного происхождения, специально измельченный и поэтому имеющий большую адсорбирующую поверхность). Препарат назначают внутрь в виде взвеси в воде при отравлении алкалоидами, солями тяжелых металлов, а также при пищевых интоксикациях. Адсорбируя токсичные вещества, уголь активированный препятствует их всасыванию в ЖКТ и проявлению их резорбтивного токсического действия.

Таблетки активированного угля назначают внутрь при метеоризме (избыточном скоплении газов в кишечнике) по 1-2 таблетки 3-4 раза в день.

Глава 2. Вещества, возбуждающие чувствительные нервные окончания

Различные фармакологические вещества, возбуждающие чувствительные рецепторы, могут обладать разной степенью избирательности действия.

Существуют группы веществ, оказывающих избирательное стимулирующее действие на определенные рецепторы. К таким веществам относят горечи (избирательно стимулируют вкусовые рецепторы), рвотные средства рефлекторного действия (избирательно стимулируют рецепторы желудка), многие слабительные средства (избирательно стимулируют рецепторы кишечника). Сведения об этих веществах помещены в главе 20 «Средства, влияющие на функции органов пищеварения». В главе 13 «Средства, влияющие на функции органов дыхания» приведены отхаркивающие средства рефлекторного действия (избирательно стимулируют рецепторы желудка).

2.1. Раздражающие средства

К раздражающим средствам относят раствор аммиака, горчичное эфирное масло, этанол (Спирт этиловый♠) 20-40%, ментол, мазь никобоксил+нонивамид (Финалгон♠) и перцовый пластырь. Действующим началом острого перца является вещество капсаицин*, возбуждающее так называемые ваниллоидные рецепторы.

Раздражающие средства, возбуждая чувствительные рецепторы, способны вызывать рефлекторные реакции. Так, при вдыхании паров аммиака раздражаются рецепторы верхних дыхательных путей и рефлекторно (через чувствительные нервные волокна) возбуждается ЦНС.

10% раствор аммиака (нашатырный спирт) используют при обмороках. Вату, смоченную раствором аммиака, подносят к носу больного; вдохнув пары аммиака, больной обычно приходит в сознание. При этом следует помнить, что большие количества паров аммиака могут вызывать и нежелательные рефлексы, например, резкое урежение сокращений сердца, остановку дыхания.

Другим полезным эффектом раздражающих средств является их отвлекающее действие. При воздействии на рецепторы кожи раздражающие вещества оказывают благоприятное действие на внутренние органы, мышцы, суставы, имеющие сопряженную иннервацию с данным участком кожи. Отвлекающий эффект проявляется в том, что при воспалительных заболеваниях внутренних органов, мышц, нервов и суставов раздражающие вещества, воздействуя на рецепторы кожи, уменьшают болевые ощущения и улучшают функциональное состояние пораженных органов или тканей.

Примером использования отвлекающего действия может быть применение горчичников при воспалительных заболеваниях легких, миозитах, невралгиях и т.п. Наложение горчичников на соответствующие участки кожи уменьшает боль и способствует более быстрому выздоровлению. Раздражающим веществом в данном случае является горчичное эфирное масло, выделяемое при применении горчичников.

Горчичники перед употреблением помещают на короткое время в теплую воду (примерно 38 °С). Если поместить горчичник в очень горячую или, наоборот, холодную воду, действие его может не проявиться. Это связано с тем, что действующее начало порошка из семян горчицы, которым покрыты горчичники, - горчичное эфирное масло - образуется в результате ферментативной реакции, которая протекает лишь при помещении горчичников в теплую воду.

Для получения отвлекающего эффекта используют и другие раздражающие средства. Например, вместо горчичников можно воспользоваться спиртовыми компрессами. Для компрессов применяют этанол (Спирт этиловый*) 40%, так как именно в этой концентрации он оказывает выраженное раздражающее действие (в детской практике используют меньшие концентрации спирта - 20%). В качестве отвлекающих средств при артритах, миозитах применяют мази, содержащие ментол, а также перцовый пластырь, мазь никобоксил+нонивамид (Финалгон*) и др.

Б. ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Эфферентная (центробежная) иннервация представлена:

1) двигательными нервными волокнами (иннервируют скелетные мышцы);

2) вегетативными нервами (иннервируют внутренние органы, кровеносные сосуды, железы).

Двигательные нервные волокна представляют собой длинные отростки (аксоны) двигательных нервных клеток (мотонейронов), расположенных в головном и спинном мозге. Возбуждение мотонейронов по аксонам передается к скелетным мышцам и вызывает их сокращение.

В вегетативной (автономной) нервной системе различают симпатическую и парасимпатическую иннервацию.

Внутренние органы и железы иннервируются как симпатическими, так и парасимпатическими нервными волокнами. Большинство кровеносных сосудов получает только симпатическую иннервацию.

Симпатические нервные волокна берут начало от специальных клеток грудного и поясничного отделов спинного мозга. Покинув спинной мозг, эти волокна оканчиваются в симпатических ганглиях (симпатические ганглии расположены вне иннервируемых органов). В ганглиях окончания указанных волокон (их называют преганглионарными симпатическими волокнами) контактируют с нервными клетками ганглиев (ганглионарные нейроны). Аксоны ганглионарных нейронов (постганглионарные симпатические волокна) выходят за пределы ганглиев и оканчиваются на клетках иннервируемых органов и тканей.

Парасимпатические нервные волокна берут начало от клеток стволовой части головного мозга (например, волокна блуждающих нервов начинаются от нейронов, расположенных в продолговатом мозге) и от клеток крестцовой части спинного мозга. Эти волокна (преганглионарные парасимпатические волокна) оканчиваются в парасимпатических ганглиях, которые расположены обычно в толще иннервируемых органов. В парасимпатических ганглиях окончания преганглионарных волокон контактируют с ганглионарными нервными клетками. Аксоны ганглионарных клеток (постганглионарные парасимпатические волокна) оканчиваются на клетках иннервируемых органов.

Эффекты, связанные с возбуждением симпатической и парасимпатической иннервации, представлены ниже.

Основные эффекты возбуждения симпатической иннервации (так называемые реакции борьба или бегство).

1. Расширение зрачков (сокращение радиальной мышцы радужки).

2. Стимуляция деятельности сердца:

а) усиление сокращений сердца;

б) учащение сокращений сердца (тахикардия);

в) облегчение атриовентрикулярной (предсердно-желудочковой) проводимости.

3. Сужение кровеносных сосудов.

4. Повышение артериального давления (увеличение сердечного выброса и сужение кровеносных сосудов).

5. Угнетение секреции и моторики ЖКТ.

6. Повышение агрегации тромбоцитов.

7. Повышение уровня глюкозы в крови.

Основные эффекты возбуждения парасимпатической иннервации (так называемые реакции отдых и расслабление).

1. Сужение зрачков (сокращение круговой мышцы радужки).

2. Спазм аккомодации (сокращение цилиарной, или ресничной, мышцы).

3. Урежение сокращений сердца (брадикардия).

4. Затруднение атриовентрикулярной проводимости.

5. Повышение моторики и тонуса гладких мышц внутренних органов (бронхи, ЖКТ, мочевой пузырь, за исключением сфинктеров, и др.).

6. Увеличение секреции пищеварительных желез (слюнные железы, железы ЖКТ).

Общая схема эфферентной иннервации представлена на рис. 1.

Фармакологические вещества, влияющие на эфферентную иннервацию, действуют в области контактов между окончаниями нервных волокон и клетками, на которых они оканчиваются (клетки ганглиев или органов и тканей). Такие контакты обозначают термином «синапсы».

Во всех синапсах эфферентной иннервации возбуждение передается с помощью химических веществ - медиаторов. Медиаторы выделяются окончаниями нервных волокон и воздействуют на рецепторы клеток.

В большинстве синапсов эфферентной иннервации возбуждение передается с помощью ацетилхолина. Эти синапсы называют холи-

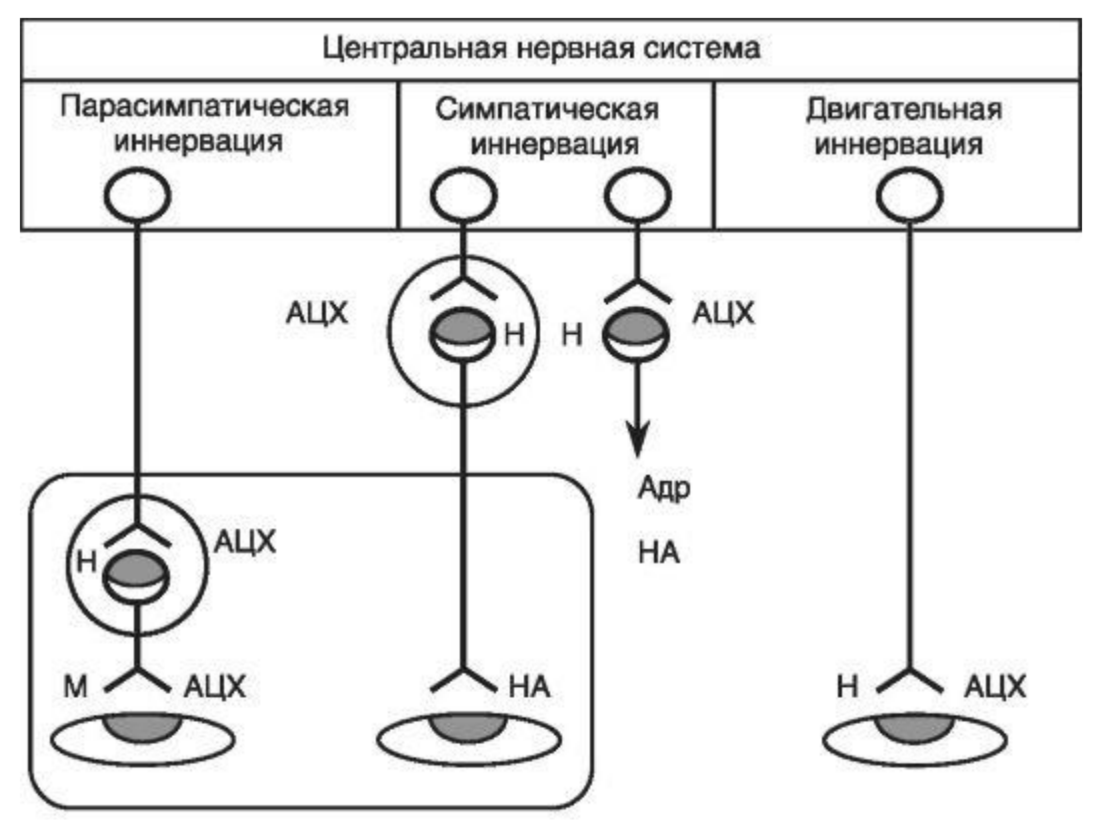


Рис. 1. Схема эфферентной иннервации: АЦХ - ацетилхолин; НА - норадреналин; Адр - адреналин; М - м-холинорецепторы; Н - н-холинорецепторы (различны в вегетативных ганглиях и нервномышечных синапсах)

нергическими. Ацетилхолин передает возбуждение в парасимпатических ганглиях, с постганглионарных парасимпатических волокон на клетки эффекторных органов; в симпатических ганглиях, на хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников (выделяют адреналин и норадреналин); в нервно-мышечных синапсах (контакты окончаний двигательных нервных волокон с волокнами скелетных мышц). Нервные волокна, выделяющие ацетилхолин, называют холинергическими.

В синапсах, образованных окончаниями большей части постганглионарных симпатических волокон и клетками эффекторных органов, в качестве медиатора действует норадреналин. Эти синапсы называют адренергическими. Адренергическими называют и нервные волокна, выделяющие норадреналин.

Глава 3. Вещества, действующие на холинергические синапсы

На рисунке 2 показана схема синапса, в котором возбуждение передается с помощью ацетилхолина. Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме холинергических нервных окончаний, проникает в везикулы и депонируется в них. В ответ на нервные импульсы мембрана пресинаптического окончания деполяризуется, что приводит к открытию потенциалозависимых кальциевых каналов и входу Ca^{2+} в пресинаптические окончания. Ca^{2+} стимулируют транспорт везикул с ацетилхолином к пресинаптической мембране (с помощью белка синапсина) и выделение медиатора через пресинаптическую мембрану в синаптическую щель. Ацетилхолин возбуждает рецепторы постсинаптической мембраны (холинорецепторы).

В синапсе ацетилхолин расщепляется ферментом ацетилхолинэстеразой на холин и уксусную кислоту. Холин подвергается обратному захвату нервными окончаниями (нейрональный захват) и вновь участвует в синтезе ацетилхолина.

А. Средства, стимулирующие холинергические синапсы

Из средств, стимулирующих холинергические синапсы, в медицинской практике применяют вещества, которые стимулируют холинорецепторы - холиномиметики, а также антихолинэстеразные средства (ингибируют ацетилхолинэстеразу).

3.1. Холиномиметики

Холинорецепторы разных синапсов проявляют неодинаковую чувствительность к различным фармакологическим веществам. Холинорецепторы клеток органов и тканей в области окончаний парасимпатических нервных волокон проявляют повышенную

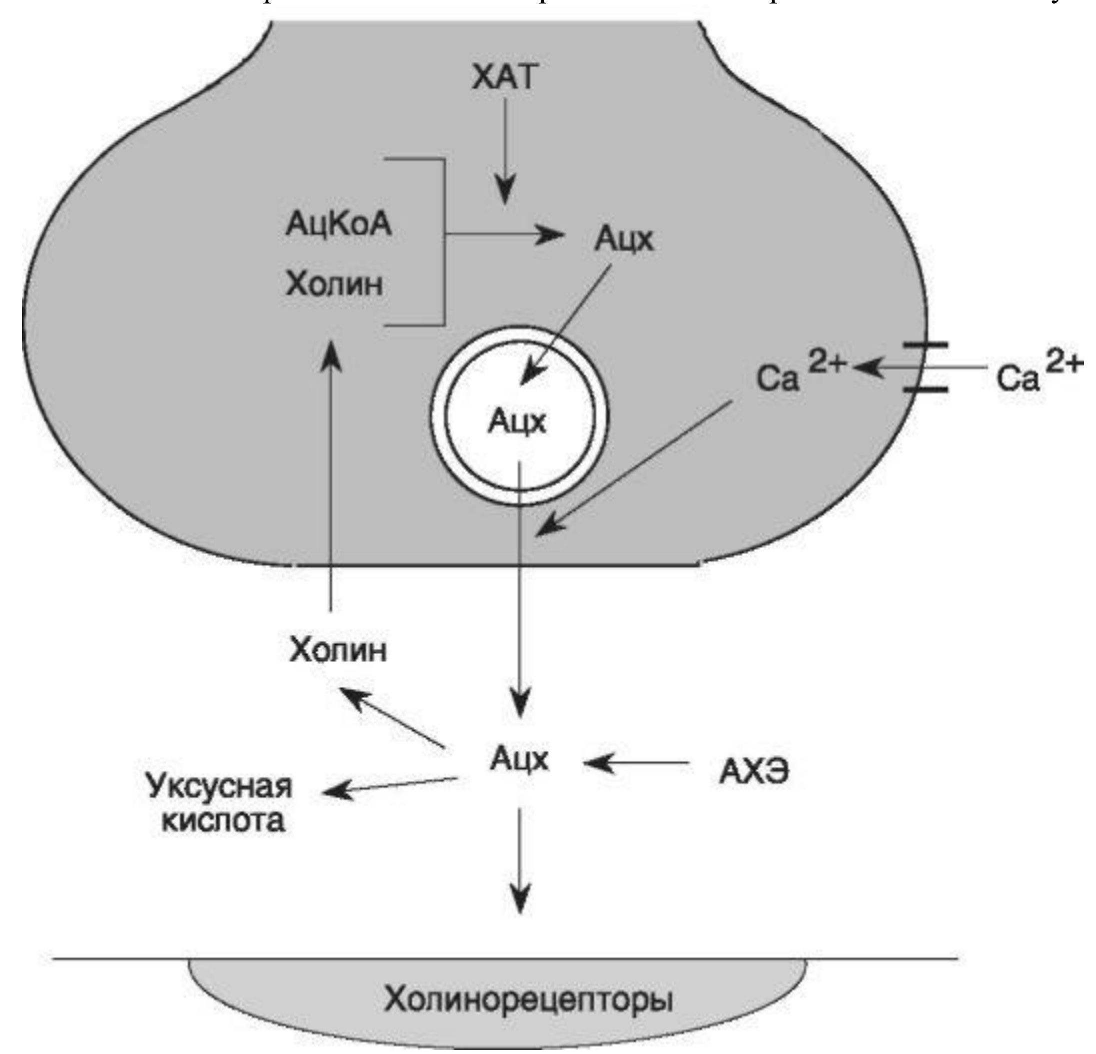


Рис. 2. Холинергический синапс (схема): ХАТ - холинацетилтрансфераза; АцКоА - ацетилкоэнзим А; Ацх - ацетилхолин; АХЭ - ацетилхолинэстераза

чувствительность к возбуждающему действию мускарина (алкалоид грибов мухоморов). Эти холинорецепторы обозначают как *м-холинорецепторы* (мускариночувствительные холинорецепторы).

Остальные холинорецепторы эфферентной иннервации проявляют высокую чувствительность к стимулирующему действию никотина (алкалоид табака), поэтому их называют *н-холинорецепторами*(никотиночувствительные холинорецепторы). Различают 2 типа н-холинорецепторов.

К первому типу относят ганглионарные н-холинорецепторы (н-холинорецепторы нейронов симпатических и парасимпатических ганглиев), а также н-холинорецепторы хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, которые выделяют адреналин и норадреналин. Такие же рецепторы находятся в каротидных клубочках (расположены в местах деления общих сонных артерий), при их стимуляции рефлекторно возбуждаются дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга.

Ко второму типу н-холинорецепторов относят н-холинорецепторы скелетных мышц.

Как м-, так и н-холинорецепторы имеются также в ЦНС.

В соответствии с делением холинорецепторов на м- и н-холинорецепторы холиномиметики делят на м-холиномиметики, н-холиномиметики и м, н-холиномиметики (стимулируют и м-, и н-холинорецепторы).

3.1.1. М-холиномиметики

М-холиномиметики возбуждают м-холинорецепторы клеток тканей и органов.

Различают подтипы м-холинорецепторов: $м_1$-, $м_2$- и $м_3$-холинорецепторы.

В ЦНС, вегетативных ганглиях и энтерохромаффиноподобных клетках желудка локализованы $м_1$-холинорецепторы, в сердце - $м_2$-холинорецепторы, в гладких мышцах внутренних органов, железах и эндотелии сосудов - $м_3$-холинорецепторы.

Мускарин стимулирует все подтипы м-холинорецепторов.

Через ГЭБ мускарин не проникает и поэтому на ЦНС существенного влияния не оказывает. В связи со стимуляцией $м_1$-холинорецепторов энтерохромаффиноподобных клеток желудка мускарин увеличивает секрецию хлористоводородной кислоты.

В связи со стимуляцией $м_2$-холинорецепторов мускарин урежает сокращения сердца (вызывает брадикардию) и затрудняет атриовентрикулярную проводимость.

В связи со стимуляцией $м_3$-холинорецепторов мускарин:

1) суживает зрачки (вызывает сокращение круговой мышцы радужки);

2) вызывает спазм аккомодации (сокращение цилиарной, или ресничной, мышцы ведет к расслаблению цинновой связки, хрусталик становится более выпуклым, глаз устанавливается на ближнюю точку видения);

3) повышает тонус гладких мышц внутренних органов (бронхи; ЖКТ, за исключением сфинктеров; мочевой пузырь и др.);

4) увеличивает секрецию бронхиальных, пищеварительных и потовых желез;

5) снижает тонус кровеносных сосудов [за счет высвобождения оксида азота (NO) из эндотелия сосудов].

В медицинской практике мускарин не применяется. Фармакологическое (точнее, токсическое) действие мускарина может проявляться при отравлении мухоморами, грибами рода Волоконница и Говорушка. При этом отмечаются сужение зрачков, сильное слюнотечение и потоотделение, чувство удушья (усиленная секреция бронхиальных желез и повышение тонуса бронхов), брадикардия, снижение артериального давления, спастические боли в животе, рвота, диарея (понос). При отравлении мухоморами периферические эффекты вызваны мускарином, а расстройства со стороны ЦНС (в том числе галлюцинации) вызваны другими токсинами - иботеновой кислотой и мусцимолом.

При лечении отравлений мухоморами проводят промывание желудка, дают солевое слабительное. Для ослабления действия мускарина вводят м-холиноблокатор атропин. Для уменьшения явлений возбуждения ЦНС применяют препараты бензодиазепинов (диазепам и др.).

Из м-холиномиметиков в практической медицине используют пилокарпин и ацеклидин.

Пилокарпин - алкалоид растения, произрастающего в Южной Америке. Препарат довольно токсичен, в связи с чем его применяют только местно в глазной практике. Пилокарпин суживает зрачки и вызывает спазм аккомодации (увеличивает кривизну хрусталика).

Сужение зрачков наступает в связи с тем, что пилокарпин вызывает сокращение круговой мышцы радужной оболочки (иннервируется парасимпатическими волокнами). При сужении зрачка раскрывается угол передней камеры глаза (между радужкой и роговицей), в котором расположена гребешковая связка. Через крипты (щели) между трабекулами гребешковой связки (фонтановы пространства) происходит отток внутриглазной жидкости, которая далее поступает в венозный синус склеры (шлеммов канал); при этом снижается внутриглазное давление.

Способность пилокарпина снижать внутриглазное давление используют при лечении глаукомы (заболевание, при котором повышается внутриглазное давление, что может повлечь за собой потерю зрения). При глаукоме пилокарпин применяют в виде глазных капель, глазной мази или глазных пленок.

Пилокарпин увеличивает кривизну хрусталика (хрусталик становится более выпуклым, увеличивается его преломляющая способность). Это связано с тем, что пилокарпин вызывает сокращение ресничной мышцы, к которой прикрепляется ресничный поясок (циннова связка), растягивающий хрусталик. При сокращении ресничной мышцы ресничный поясок расслабляется и хрусталик принимает более выпуклую форму. В связи с увеличением кривизны

хрусталика глаз устанавливается на ближнюю точку видения (человек хорошо видит ближние предметы и плохо - дальние). Такое явление называют спазмом аккомодации.

Ацеклидин - синтетическое соединение, отличающееся от пилокарпина меньшей токсичностью, в связи с чем ацеклидин можно применять не только местно в глазной практике (при глаукоме),но и вводить парентерально при атонии кишечника и мочевого пузыря.

Цевимелин - агонист $м_1$- и $м_3$-холинорецепторов, применяется при лечении ксеростомии (сухости полости рта).

3.1.2. Н-холиномиметики

Н-холиномиметиками называют вещества, возбуждающие н-холинорецепторы (никотиночувствительные рецепторы).

Н-холинорецепторы находятся в нейронах симпатических и парасимпатических ганглиев, хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников, каротидных клубочках и нервномышечных синапсах (в волокнах скелетных мышц). Кроме того, н-холинорецепторы обнаружены в ЦНС.

Периферические н-холинорецепторы в связи с их разной чувствительностью к фармакологическим веществам делят на рецепторы 2 типов. К первому типу н-холинорецепторов относят рецепторы вегетативных ганглиев, хромаффинных клеток надпочечников и каротидных клубочков, ко второму - н-холинорецепторы скелетных мышц.

Никотин и подобные ему вещества действуют преимущественно на н-холинорецепторы ганглионарного типа.

Никотин - алкалоид из листьев табака. В сигарете содержится примерно 6-8 мг никотина (смертельная доза никотина для человека 60 мг).

За время курения сигареты в организм курильщика попадает около 3 мг никотина. Никотин быстро элиминируется за счет биотрансформации в печени и частичного выведения почками ($t_{1/2}$=1,5-2 ч). К никотину быстро развивается привыкание (толерантность).

При курении никотин быстро всасывается через слизистую оболочку дыхательных путей и легко проникает через ГЭБ в ЦНС.

В ЦНС никотин стимулирует возбудительные и тормозные процессы.

У курильщиков никотин вызывает приятное ощущение успокоения или повышение активности (зависит от типа высшей нервной деятельности).

Действуя на периферические н-холинорецепторы, никотин активирует симпатические и парасимпатические ганглии, увеличивает выделение адреналина и норадреналина хромаффинными клетками надпочечников, возбуждает н-холинорецепторы каротидных клубочков и рефлекторно стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры.

Характерные эффекты никотина - сужение кровеносных сосудов (в том числе коронарных) и повышение артериального давления - связаны с активацией симпатической нервной системы и выделением адреналина и норадреналина хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников. В связи с этим курение совершенно противопоказано больным стенокардией, гипертонической болезнью, при спазмах периферических сосудов.

Еще больший вред при курении приносят другие вещества, которые содержатся в табачном дыме и обладают раздражающими и канцерогенными свойствами. Большинство курильщиков страдают воспалительными заболеваниями органов дыхания. Рак легких у курильщиков бывает значительно чаще, чем у некурящих.

К никотину развивается психическая зависимость; при прекращении курения курильщики испытывают тягостные ощущения. Поэтому многие курильщики, понимая вред курения, тем не менее не могут избавиться от этой вредной привычки.

Для того чтобы уменьшить неприятные ощущения при прекращении курения, рекомендуют жевательную резинку, содержащую никотин (2 или 4 мг), или специальный пластырь, равномерно выделяющий небольшие количества никотина в течение 24 ч (наклеивается на здоровые участки кожи).

Цитизин (алкалоид термопсиса) и лобелин (алкалоид лобелии) сходны по действию с никотином, но отличаются меньшей активностью и токсичностью.

Цитизин в составе таблеток «Табекс♠» и лобелин в составе таблеток «Лобесил♠» применяют для облегчения отвыкания от курения.

Цитизин (Цититон♠; 0,15% раствор цитизина) и раствор лобелина иногда вводят внутривенно в качестве рефлекторных стимуляторов дыхания.

3.1.3. М, н-холиномиметики

К м, н-холиномиметикам прежде всего следует отнести ацетилхолин - медиатор, с помощью которого передается возбуждение во всех холинергических синапсах.

Ацетилхолин одновременно возбуждает м- и н-холинорецепторы. Преобладает действие ацетилхолина на м-холинорецепторы, поэтому обычно проявляется мускариноподобное действие ацетилхолина: брадикардия, снижение артериального давления, повышение тонуса гладких мышц внутренних органов, увеличение секреции желез.

Если блокировать парасимпатическую иннервацию на уровне м-холинорецепторов, проявляется стимулирующее действие ацетилхолина на н-холинорецепторы симпатических ганглиев, хромаффинных клеток надпочечников, каротидных клубочков - никотиноподобное действие. Так, на фоне действия м-холиноблокаторов (например, атропина) ацетилхолин в больших дозах вызывает не брадикардию, а тахикардию, не снижает, а повышает артериальное давление.

Ацетилхолин в практической медицине почти не используют. Это связано с кратковременностью его действия - несколько минут (как и естественный ацетилхолин, препарат ацетилхолина быстро разрушается ацетилхолинэстеразой). В то же время ацетилхолин широко применяют в экспериментальной работе.

Путем некоторого изменения структуры ацетилхолина был получен карбахол (Карбахолин♠), который не разрушается ацетилхолинэстеразой и действует более продолжительно. Растворы карбахола (Карбахолин♠) иногда используют в виде глазных капель при глаукоме.

3.2. Антихолинэстеразные вещества

Антихолинэстеразные вещества получили свое название в связи с их способностью ингибировать ферменты - холинэстеразы. В частности, эти вещества ингибируют ацетилхолинэстеразу - фермент, разрушающий ацетилхолин. Взаимодействуя с активными центрами ацетилхолинэстеразы в холинергических синапсах, антихолинэстеразные вещества препятствуют разрушению ацетилхолина и в связи с этим значительно усиливают и удлиняют его действие. Непосредственно на холинорецепторы антихолинэстеразные вещества либо совсем не действуют, либо это действие выражено незначительно.

Таким образом, при введении в организм антихолинэстеразных веществ все возникающие при этом эффекты обусловлены действием эндогенного ацетилхолина. При этом отмечаются сужение зрачков, спазм аккомодации, брадикардия, повышение тонуса гладких мышц внутренних органов (бронхов, ЖКТ, мочевого пузыря и др.), увеличение секреции желез. Отчетливо выражено стимулирующее влияние антихолинэстеразных веществ на нервномышечные синапсы, в связи с чем эти вещества повышают тонус скелетных мышц. Те антихолинэстеразные вещества, которые легко проникают через ГЭБ, оказывают возбуждающее действие на ЦНС.

Различают антихолинэстеразные вещества обратимого и необратимого действия.

К антихолинэстеразным веществам обратимого действия относят физостигмин, неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид, галантамин, ривастигмин.

Первым антихолинэстеразным веществом, примененным в медицинской практике, был физостигмин - алкалоид калабарских бобов, произрастающих в Западной Африке. Растворы физостигмина иногда используют в глазной практике при глаукоме в качестве средства, суживающего зрачки и улучшающего отток внутриглазной жидкости.

Неостигмина метилсульфат (Прозерин♠) - синтетический антихолинэстеразный препарат. Действие неостигмина метилсульфата, как и других антихолинэстеразных веществ, связано с тем, что он ингибирует ацетилхолинэстеразу и тем самым усиливает и удлиняет действие ацетилхолина. Так же, как и при введении ацетилхолина, при этом преобладают эффекты, связанные с возбуждением парасимпатической иннервации. Кроме того, облегчается

нервномышечная передача. Длительность действия неостигмина метилсульфата составляет около 4 ч.

Фармакологические эффекты неостигмина метилсульфата.

1. Сужение зрачков - сокращение круговой мышцы радужки; при сужении зрачков раскрывается угол передней камеры глаза (между роговицей и радужкой) и улучшается отток внутриглазной жидкости через фонтановы пространства.

2. Спазм аккомодации - хрусталик становится более выпуклым, так как вследствие сокращения ресничной (цилиарной) мышцы расслабляется ресничный поясок (циннова связка); глаз устанавливается на ближнюю точку видения.

3. Брадикардия вследствие усиления тормозного влияния блуждающего нерва на синоатриальный узел.

4. Затруднение атриовентрикулярной проводимости в связи с усилением тормозного влияния блуждающего нерва на атриовентрикулярный узел.

5. Повышение тонуса гладких мышц внутренних органов (бронхи, ЖКТ, мочевой пузырь, матка).

6. Увеличение секреции экзокринных желез (слюнные, бронхиальные железы, железы желудка и кишечника, потовые железы).

7. Облегчение нервно-мышечной передачи - усиление сокращений скелетных мышц.

Показания к применению неостигмина метилсульфата:

1) миастения (аутоиммунное заболевание, связанное с уменьшением количества н-холинорецепторов в скелетных мышцах; проявляется слабостью скелетных мышц, в тяжелых случаях возможны ослабление сократимости дыхательных мышц и нарушение дыхания); препарат назначают внутрь, подкожно, внутримышечно; действие продолжается 2-4 ч;

2) в качестве антагониста курареподобных средств антидеполяризующего конкурентного действия;

3) послеоперационная атония кишечника или мочевого пузыря; препарат вводят подкожно или внутримышечно;

4) глаукома; применяют редко.

Пиридостигмина бромид сходен по действию с неостигмина метилсульфатом. Применяют при миастении. Действует более продолжительно, около 6 ч.

При мышечных параличах, связанных с нарушениями ЦНС, например, при параличах после полиомиелита, применяют галантамин (Нивалин*), хорошо проникающий через ГЭБ. Кроме того, галантамин используют при атонии кишечника и мочевого пузыря, при миастении, в качестве антагониста курареподобных средств антидеполяризующего конкурентного действия.

Ривастигмин (Экселон♠), донепезил и галантамин обратимо блокируют ацетилхолинэстеразу в ЦНС; применяют для симптоматического лечения болезни Альцгеймера.

Противопоказаниями к назначению указанных средств являются эпилепсия, болезнь Паркинсона, бронхиальная астма, стенокардия, нарушения проводящей системы сердца.

К антихолинэстеразным средствам необратимого действия относят различные фосфорорганические соединения (ФОС). В отличие от указанных выше антихолинэстеразных веществ ФОС необратимо ингибируют ацетилхолинэстеразу. Некоторые из этих веществ применяют в практической медицине [например, этилнитрофенилэтилфосфонат (Армин*) при глаукоме], другие используют как инсектицидные средства (для борьбы с насекомыми).

Отравления ФОС проявляются такими симптомами, как миоз (сужение зрачков), потливость, слюнотечение, удушье (бронхоспазм и увеличение секреции бронхиальных желез), брадикардия, а затем тахикардия, снижение, а затем повышение артериального давления, психомоторное возбуждение, рвота, спастические боли в животе. В более тяжелых случаях это сопровождается мышечными подергиваниями и судорогами; возбуждение сменяется заторможенностью, артериальное давление падает, развивается коматозное состояние; смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Большинство этих симптомов связано с возбуждением парасимпатической иннервации. Поэтому при отравлениях ФОС прежде всего назначают вещества, блокирующие парасимпатическую иннервацию. Обычно применяют м-холиноблокаторы, чаще всего атропин,

который в этих случаях вводят внутривенно в больших дозах (2-4 мл 0,1% раствора), и при необходимости повторяют введение. Кроме того, назначают реактиваторы холинэстеразы[1], которые при их применении в первые часы после отравления восстанавливают активность ингибированной ацетилхолинэстеразы. К таким препаратам относят тримедоксима бромид (Дипироксим*)

[1] При отравлениях антихолинэстеразными средствами обратимого действия (физостигмин, неостигмина метилсульфат и др.) эти вещества неэффективны.

и Изонитрозин♣. При резком повышении артериального давления применяют гипотензивные средства. Дополнительными мероприятиями являются дача кислорода и при необходимости искусственная вентиляция легких. При попадании ФОС на кожу нужно вытереть ее сухим тампоном, а затем вымыть 5-6% раствором натрия гидрокарбоната и теплой водой с мылом.

Б. Средства, блокирующие холинергические синапсы

3.3. М-холиноблокаторы

М-холиноблокаторы блокируют м-холинорецепторы, т.е. холинорецепторы, расположенные в клетках органов и тканей в области окончаний парасимпатических нервных волокон. Другими словами, м-холиноблокаторы блокируют влияния парасимпатической нервной системы на внутренние органы, железы. Таким образом, их действие противоположно эффектам, связанным с возбуждением парасимпатической иннервации.

М-холиноблокаторы оказывают следующие эффекты:

- расширяют зрачки;
- вызывают паралич аккомодации;
- учащают сокращения сердца;
- облегчают атриовентрикулярную проводимость;
- снижают тонус гладких мышц бронхов, ЖКТ, мочевого пузыря;
- уменьшают секрецию бронхиальных и пищеварительных желез;
- уменьшают секрецию потовых желез (потовые железы получают атипичную симпатическую холинергическую иннервацию).

К м-холиноблокаторам относят атропин, скополамин, платифиллин, ипратропия бромид, тропикамид, пирензепин.

Наиболее известным препаратом данной группы является атропин, поэтому всю группу нередко называют группой атропина, или атропиноподобными средствами.

Атропин - алкалоид, который содержится в белладонне (красавке), дурмане, белене.

Атропин оказывает определенные фармакологические эффекты. 1. Расширение зрачков (мидриаз); атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на круговую мышцу радужки (блок $м_3$-холинорецепторов) - круговая мышца радужки расслабляется, преобладает сокращение радиальной мышцы радужки - зрачок расширяется (в связи с расширением зрачков атропин может повышать внутриглазное давление, поэтому категорически противопоказан при глаукоме).

2. Паралич аккомодации; атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на цилиарную (ресничную) мышцу (блок $м_3$-холинорецепторов) - цилиарная мышца расслабляется; натягивается циннова связка (ресничный поясок), хрусталик растягивается во все стороны и становится более плоским; уменьшается преломляющая способность хрусталика, глаз устанавливается на дальнюю точку видения (ближние предметы кажутся расплывчатыми).

3. Учащение сокращений сердца, облегчение атриовентрикулярной проводимости; атропин устраняет тормозное влияние парасимпатической иннервации (вагуса) на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы (блок $м_2$-холинорецепторов); повышается автоматизм синоатриального узла - сокращения сердца учащаются; облегчается проводимость атриовентрикулярного узла; поскольку атропин стимулирует центры вагуса, тахикардии может предшествовать брадикардия.

4. Расслабление гладких мышц бронхов, ЖКТ, мочевого пузыря; атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на гладкие мышцы бронхов, желудка, кишечника, мочевого пузыря (блок $м_3$-холинорецепторов) - происходит расслабление гладких мышц указанных органов.

5. Снижение секреции бронхиальных и пищеварительных желез; атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на железы (блок $м_3$-холинорецепторов) - уменьшается секреция бронхиальных желез, слюнных желез, желез желудка, поджелудочной железы.

6. Снижение секреции потовых желез; атропин блокирует стимулирующее влияние атипичной (холинергической) симпатической иннервации на потовые железы (блок $м_3$-холинорецепторов) - потоотделение уменьшается.

7. Атропин блокирует неиннервируемые $м_3$-холинорецепторы эндотелия кровеносных сосудов; при этом тонус кровеносных сосудов не меняется; в то же время атропин устраняет сосудорасширяющее действие веществ, стимулирующих м-холинорецепторы.

Применение атропина.

1. *Офтальмология* - атропин применяют при иритах и иридоциклитах, так как при расширении зрачков уменьшается возможность образования воспалительных спаек между радужкой и капсулой хрусталика; атропин можно использовать для исследования глазного дна (расширение зрачков) или определения истинной рефракции глаза (определение преломляющей способности хрусталика при параличе аккомодации), однако длительность действия атропина на глаз составляет около 7 сут, поэтому для указанных целей применяют м-холиноблокаторы более короткого действия, например, тропикамид (действует около 4 ч).

2. *Кардиология* - атропин применяют при атриовентрикулярной блокаде.

3. *Пульмонология* - атропин применяют при бронхиальной астме.

4. *Гастроэнтерология* - атропин применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при гиперацидном гастрите; используется способность атропина уменьшать секрецию хлористоводородной кислоты (HC1) и устранять болезненные спазмы желудка и двенадцатиперстной кишки; атропин уменьшает секрецию HC1, так как блокирует:

а) $м_3$-холинорецепторы париетальных клеток (продуцируютHC1);

б) $м_1$-холинорецепторы энтерохромаффиноподобных клеток (выделяют гистамин, стимулирующий париетальные клетки);

в) $м_3$-холинорецепторы клеток, выделяющих гастрин (стимулирует энтерохромаффиноподобные клетки);

г) $м_2$-холинорецепторы клеток желудка, продуцирующих соматостатин, который снижает активность энтерохромаффиноподобных клеток (при блокаде $м_2$-холинорецепторов выделение соматостатина усиливается).

Атропин эффективен при кишечной колике (болезненные спазмы кишечника), менее - при печеночной колике, мало - при почечной колике.

5. *Анестезиология* - атропин используют в порядке премедикации при хирургических операциях для предупреждения рефлекторной брадикардии, а также для уменьшения избыточной секреции слюнных и бронхиальных желез.

Побочные эффекты атропина:

- сухость во рту;
- фотофобия (боязнь яркого света);
- нарушение ближнего видения;
- тахикардия;
- констипация;
- затрудненное мочеиспускание.

Для отравления атропином характерны психическое и двигательное возбуждение, расширенные зрачки, нарушение зрения, хриплый голос, нарушение глотания, тахикардия, сухость и покраснение кожи (в связи с нарушением теплоотдачи возможно повышение

температуры тела, особенно у детей), головная боль,головокружение, нарушение координации, нарушение мочеиспускания (необходима катетеризация мочевого пузыря).

При более тяжелом отравлении нарастает двигательное и психическое возбуждение со спутанностью сознания. Больные теряют ориентировку, перестают узнавать окружающих, у них появляются зрительные и слуховые галлюцинации, бред. В очень тяжелых случаях возникают судороги, которые сменяются состоянием угнетения, комой. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Некоторый терапевтический эффект дает физостигмин, раствор которого вводят внутримышечно. В остальном лечение симптоматическое. При приеме атропина внутрь необходимо промывание желудка через зонд 0,05% раствором калия перманганата или раствором танина (можно использовать крепкий чай), внутрь назначают активированный уголь, солевые слабительные. При необходимости следует проводить искусственную вентиляцию легких. Для удаления яда из крови применяют гемосорбцию, форсированный диурез.

Из лекарственных средств, содержащих атропин, в некоторых случаях используют препараты белладонны(красавки) - настойку и экстракты (сухой и густой). Эти препараты назначают внутрь чаще всего при болях, связанных со спазмами гладких мышц ЖКТ, желчевыводящих протоков (при холецистите, желчно-каменной болезни).

Скополамин - алкалоид, который содержится в тех же растениях, что и атропин; наиболее высокое его содержание в скополии. По химическому строению и фармакологическим свойствам скополамин сходен с атропином. В отличие от него скополамин в терапевтических дозах оказывает отчетливое угнетающее влияние на ЦНС, действуя как успокаивающее средство.

В практической медицине используют угнетающее влияние скополамина на центры, связанные с вестибулярным аппаратом. Скополамин применяют при вестибулярных расстройствах (головокружение, нарушения равновесия, походки), для профилактики болезни движения (морская и воздушная болезнь). Скополамин входит в состав таблеток Аэрон♠, которые применяют перед морскими поездками, полетами на самолетах. Продолжительность действия этих таблеток составляет около 6 ч. При длительных поездках применяют трансдермальную терапевтическую систему со скополамином - пластырь, который выделяет скополамин в течение 72 ч, наклеивают на здоровую кожу за ухом.

Кроме того, скополамин применяют в тех же случаях, что и атропин: перед наркозом для профилактики рефлекторной брадикардии и уменьшения секреции слюнных и бронхиальных желез, а также в качестве спазмолитического средства.

Платифиллин - алкалоид крестовника. Помимо м-холиноблокирующей активности, для платифиллина характерно миотропное спазмолитическое действие, т.е. расслабляющее влияние непосредственно на гладкие мышцы внутренних органов и кровеносных сосудов. Таким образом, способность платифиллина расслаблять гладкие мышцы внутренних органов обусловлена м-холиноблокирующей активностью и миотропными спазмолитическими свойствами.

В связи с миотропным спазмолитическим действием платифиллин в отличие от других м-холиноблокаторов расширяет кровеносные сосуды и может несколько снижать артериальное давление.

Применяют платифиллин (вводят внутрь или подкожно) в основном при спазмах гладких мышц органов брюшной полости, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме.

Ипратропия бромид (Атровент♠) и тиотропия бромид применяют в виде аэрозоля при бронхиальной астме, так как он и плохо всасывается с поверхности альвеол и не оказывают выраженного резорбтивного действия.

Тропикамид применяют в офтальмологической практике в глазных каплях для исследования глазного дна и определения истинной рефракции глаз. Длительность действия составляет 2-4 ч.

Пирензепин (Гастроцепин*) блокирует преимущественно $м_1$-холинорецепторы энтерохромаффинных клеток желудка, уменьшает выделение ими гистамина и в связи с этим

снижает секрецию хлористоводородной кислоты желудочного сока. В средних терапевтических дозах пирензепин мало влияет на величину зрачка, аккомодацию, сокращения сердца и вызывает лишь некоторую сухость во рту. Применяют при лечении язвенной болезни.

Все м-холиноблокаторы противопоказаны при глаукоме!

3.4. Ганглиоблокаторы

Ганглиоблокаторы блокируют н-холинорецепторы нейронов симпатических и парасимпатических ганглиев, хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, каротидных клубочков. Таким образом, ганглиоблокаторы блокируют на уровне ганглиев симпатическую и парасимпатическую иннервацию, уменьшают выделение адреналина и норадреналина надпочечниками и препятствуют рефлекторному возбуждению дыхательного и сосудодвигательного центров с н-холинорецепторов каротидных клубочков.

В связи с блокадой симпатических ганглиев ганглиоблокаторы уменьшают стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды. Поэтому снижается ударный объем, расширяются артерии и вены - снижается артериальное и венозное давление. Снижению артериального давления способствует и уменьшение секреции адреналина и норадреналина надпочечниками.

В связи с блокадой парасимпатических ганглиев ганглиоблокаторы, как правило, вызывают тахикардию, а также снижают тонус гладких мышц ЖКТ, мочевого пузыря (тонус бронхов существенно не меняется) и уменьшают секрецию слюнных, бронхиальных желез, желез желудка и кишечника.

В медицинской практике используют в основном гипотензивное действие ганглиоблокаторов. При гипертензивных кризах (значительном повышении артериального давления) подкожно или внутримышечно вводят гексаметония бензосульфонат (Бензогексоний♠) или азаметония бромид (Пентамин♠). Действие этих препаратов проявляется через несколько минут и продолжается 2-3 ч.

Побочные эффекты ганглиоблокаторов: мидриаз, паралич аккомодации, сухость во рту, заложенность носа, снижение моторики кишечника и тонуса мочевого пузыря, выраженная ортостатическая гипотензия (резкое падение артериального давления при переходе из горизонтального положения в вертикальное). В связи с возможностью ортостатической гипотензии больным после введения ганглиоблокатора рекомендуют лежать в постели не менее 1,5-2 ч.

3.5. Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы

Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы, вызывают расслабление скелетных мышц. Поэтому их называют миорелаксантами. Более точное название «миорелаксанты периферического действия», так как известны миорелаксанты центрального действия (например, бензодиазепины).

Первым из известных миорелаксантов был стрельный яд - кураре. Индейцы Южной Америки смазывали этим ядом наконечники охотничьих стрел. Попадая в организм животного, кураре вызывает паралич скелетных мышц, и животное теряет способность двигаться (мясо таких животных пригодно в пищу, так как кураре практически не всасывается в ЖКТ).

К антидеполяризующим конкурентным миорелаксантам относят векурония бромид, пипекурония бромид, атракурия безилат.

В качестве антагонистов миорелаксантов антидеполяризующего конкурентного действия используют антихолинэстеразные средства, в частности неостигмина метилсульфат.

Кроме миорелаксантов антидеполяризующего конкурентного действия, существуют миорелаксанты деполяризующего действия, из которых в клинической практике применяют суксаметония йодид (Дитилин♠) исуксаметония хлорид (Листенон♠).

По химическому строению сукцинилхолин представляет соединение 2 молекул ацетилхолина (диацетилхолин). Поэтому на н-холинорецепторы скелетных мышц сукцинилхолин вначале действует точно так же, как и ацетилхолин, - вызывает деполяризацию мембраны и кратковременные сокращения мышечных волокон - мышечные подергивания (фасцикуляции). Однако затем действие сукцинилхолина отличается от действия ацетилхолина. В противоположность ему сукцинилхолин не разрушается ацетилхолинэстеразой и поэтому

вызывает стойкую деполяризацию мембраны - передача возбуждения в нервно-мышечных синапсах нарушается; после фасцикуляции наступает расслабление скелетных мышц.

Сукцинилхолин быстро гидролизуется холинэстеразой плазмы крови (ложная холинэстераза). Длительность действия препарата составляет 5-10 мин (в зависимости от дозы). В случае генетической недостаточности холинэстеразы плазмы крови сукцинилхолин может действовать гораздо длительнее (до 2-6 ч). Прекратить действие сукцинилхолина можно путем переливания свежей крови (содержит ложную холинэстеразу).

В отличие от влияния на действие миорелаксантов антидеполяризующего типа антихолинэстеразные средства не ослабляют, а усиливают и удлиняют действие сукцинилхолина. Это связано с тем, что антихолинэстеразные вещества снижают активность холинэстеразы плазмы крови, а также с повышением концентрации ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах.

Сравнительная характеристика антидеполяризующих и деполяризующих миорелаксантов приведена в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика антидеполяризующих и деполяризующих миорелаксантов

Эффекты	Антидеполяризующие миорелаксанты	Деполяризующие миорелаксанты
Влияние на потенциал мембраны	Стабилизация	Деполяризация
Мышечные фасцикуляции	Отсутствуют	Наблюдаются в начале действия
Взаимодействие с антихолинэстеразными средствами	Антагонизм	Синергизм

Миорелаксанты применяют в хирургической практике. Их используют для расслабления скелетных мышц при хирургических операциях. При операциях на сердце и легких используют способность этих веществ выключать естественное дыхание (пациента переводят на искусственную вентиляцию легких).

С помощью миорелаксантов удается значительно легче вправлять вывихи, производить репозицию костных отломков при переломах.

Миорелаксанты короткого действия, в частности сукцинилхолин, используют для облегчения интубации (введение интубационной трубки при ингаляционном наркозе).

Миорелаксанты применяют также при лечении столбняка, отравлении стрихнином, т.е. когда наблюдаются сильные тонические судороги и вследствие длительного сокращения мышц нарушается дыхание. Миорелаксанты, вызывая расслабление мышц, устраняют судороги.

Глава 4. Вещества, действующие на адренергические синапсы

В системе эфферентной иннервации адренергические синапсы образованы окончаниями постганглионарных симпатических (адренергических) волокон и клетками эффекторных органов.

На разветвлениях окончаний адренергических волокон имеется множество варикозных (узловатых) утолщений, содержащих медиатор норадреналин. В варикозных утолщениях основное количество норадреналина находится в везикулах.

Образование норадреналина происходит следующим образом. В варикозные утолщения проникает аминокислота тирозин, который превращается в ДОФА (диоксифенилаланин). Из ДОФА образуется дофамин. Путем активного транспорта дофамин проникает через мембрану везикул и внутри везикул превращается в норадреналин (рис. 3).

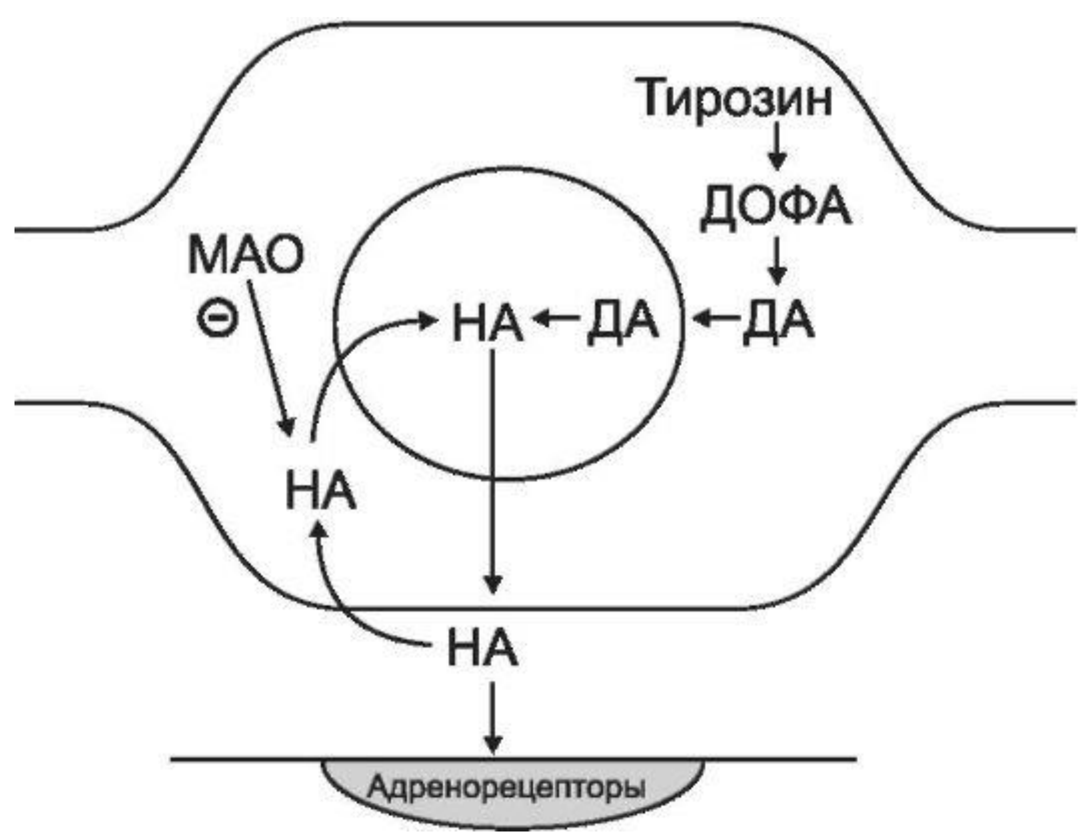


Рис. 3. Схема адренергического синапса: НА - норадреналин; ДА - дофамин; МАО - моноаминоксидаза

При поступлении нервного импульса везикулы проходят через пресинаптическую мембрану, выделяя норадреналин в синаптическую щель.

Норадреналин действует на адренорецепторы постсинаптической мембраны эффекторной клетки. Действие медиатора кратковременно, так как большая его часть (около 80%) подвергается обратному захвату нервными окончаниями (нейрональный захват). В цитоплазме варикозного утолщения часть норадреналина дезаминируется под влиянием моноаминоксидазы (МАО), но основное количество норадреналина захватывается везикулами (везикулярный захват). Небольшое количество норадреналина подвергается захвату эффекторными клетками (экстранейрональный захват). В эффекторных клетках норадреналин инактивируется под влиянием катехол-О-метилтрансферазы.

Различают α_1-, α_2-, β_1, β_2- и β_3-адренорецепторы.

α_1-Адренорецепторы и β_1-адренорецепторы находятся на постсинаптической мембране, т.е. мембране эффекторной клетки в пределах синапса. В одних тканях на постсинаптической мембране преобладают α_1-адренорецепторы (например, в кровеносных сосудах), в других - β_1-адренорецепторы (например, в сердце).

α_2- и β_2-адренорецепторы расположены на мембранах эффекторных клеток вне синапсов (внесинаптические адренорецепторы; неиннервируемые адренорецепторы) и возбуждаются циркулирующим в крови адреналином, который выделяется из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников (α_1-адренорецепторы могут возбуждаться также циркулирующим в крови норадреналином).

Кроме того, α_2- и β_2-адренорецепторы имеются на пресинаптической мембране (на окончаниях адренергических волокон). При возбуждении пресинаптических о $_2$-адренорецепторов выделение медиатора норадреналина уменьшается, а при возбуждении пресинаптических β_2-адренорецепторов - увеличивается. Пресинаптические о $_2$-адренорецепторы стимулируются медиатором норадреналином при избыточном его выделении. Это ведет к уменьшению чрезмерного выделения норадреналина (обратная отрицательная связь). Пресинаптические β_2-адренорецепторы стимулирует циркулирующий в крови адреналин. Это ведет к увеличению выделения норадреналина.

β_3-Адренорецепторы локализованы в жировых клетках. При стимуляции этих рецепторов активируется липолиз.

Основные эффекты возбуждения постсинаптических и внесинаптических адренорецепторов

α_1-*Адренорецепторы.*

1. Расширение зрачков (сокращение радиальной мышцы радужки).

2. Сужение кровеносных сосудов. *a_2-Адренорецепторы (внесинаптические).* 1. Сужение кровеносных сосудов. β_1-*Адренорецепторы.*

1. Стимуляция деятельности сердца:

а) усиление сокращений;

б) учащение сокращений (повышение автоматизма синусного узла);

в) облегчение атриовентрикулярной проводимости.

2. Выделение ренина юкстагломерулярными клетками почек. β_2-*Адренорецепторы (внесинаптические).*

1. Расширение бронхов (расслабление гладких мышц бронхов).

2. Снижение тонуса и сократительной активности миометрия.

3. Расширение кровеносных сосудов.

Средства, действующие на адренергические синапсы, делят:

• на средства, стимулирующие адренергические синапсы:

- адреномиметики (стимулируют адренорецепторы);
- симпатомиметики (усиливают выделение медиатора);

• на средства, блокирующие адренергические синапсы:

- адреноблокаторы (блокируют адренорецепторы);
- симпатолитики (уменьшают выделение медиатора).

А. Средства, стимулирующие адренергические синапсы

4.1. Адреномиметики

Адреномиметики делят на:

1) а-адреномиметики;

2) β-адреномиметики;

3) α, β-адреномиметики (возбуждают одновременно α- и β-адренорецепторы).

4.1.1. а-Адреномиметики

К α_1-адреномиметикам относят фенилэфрин (Мезатон♠). При резорбтивном действии фенилэфрин суживает кровеносные сосуды и в связи с этим повышает артериальное давление. Продолжительность действия препарата составляет 1,5-2 ч. Фенилэфрин можно вводить парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно), а также назначать внутрь. При нанесении растворов фенилэфрина на воспаленную слизистую оболочку вследствие сужения сосудов симптомы воспаления уменьшаются.

Применяют фенилэфрин при снижении артериального давления, а также иногда при ринитах (насморк) в виде капель в нос.

Противопоказания к назначению фенилэфрина: гипертоническая болезнь, атеросклероз, спазмы сосудов.

К a_2-адреномиметикам относят нафазолин, ксилометазолин, оксиметазолин, клонидин и гуанфацин.

Нафазолин (Нафтизин♠) применяют только местно при ринитах. Растворы препарата закапывают в нос 3 раза в день; при этом происходит сужение сосудов слизистой оболочки носа и уменьшение воспалительной реакции. Эмульсию нафазолина (Санорин♠) применяют 2 раза в день.

По действию и применению с нафазолином сходны ксилометазолин (Галазолин♠) и оксиметазолин (Назол♠).

Клонидин (Клофелин♠) и гуанфацин (Эстулик♠) - эффективные средства для снижения артериального давления. Гипотензивное действие клонидина и гуанфацина связано со стимуляцией a_2-адренорецепторов центра барорецепторного депрессорного рефлекса, который находится в продолговатом мозге.

4.1.2. β-Адреномиметики

При возбуждении β_1-адренорецепторов (находятся в основном в сердце) усиливаются и учащаются сокращения сердца, облегчается проведение импульсов от предсердий к желудочкам.

При возбуждении β_2-адренорецепторов расслабляются гладкие мышцы бронхов, снижаются тонус и сократительная активность миометрия. Возбуждение β_2-адренорецепторов сосудов ведет к их расширению.

К β_1-адреномиметикам относят добутамин. Он увеличивает силу и в меньшей степени частоту сокращений сердца. Применяют как кардиотоническое средство при острой сердечной недостаточности.

β_2-Адреномиметики сальбутамол (Вентолин♠), фенотерол (Беротек♠, Партусистен♠) снижают тонус бронхов, понижают тонус и сократительную активность миометрия. Действуют около 6 ч. Применяют для купирования приступов бронхиальной астмы (в основном ингаляционно), а также для прекращения преждевременной родовой деятельности. При использовании этих препаратов возможна тахикардия.

Для предупреждения приступов бронхиальной астмы рекомендуют β_2-адреномиметики более длительного действия - кленбутерол, салметерол, формотерол (действуют около 12 ч).

К β_1-, β_2-адреномиметикам относят изопреналин (Изадрин♠).

В связи со стимуляцией β_1-адренорецепторов изопреналин облегчает атриовентрикулярную проводимость, поэтому его применяют при атриовентрикулярной блокаде; препарат назначают в виде таблеток под язык.

В связи со стимуляцией β_2-адренорецепторов изопреналин устраняет бронхоспазм и может быть применен ингаляционно при бронхиальной астме.

4.1.3. а, β-Адреномиметики

Норэпинефрин (Норадреналина гидротартрат*) по химической структуре соответствует естественному медиатору норадреналину. Возбуждает α_1- и α_2-адренорецепторы, а также β_1-адренорецепторы, не влияя практически на β_2-адренорецепторы.

Норэпинефрин суживает кровеносные сосуды и повышает артериальное давление, сокращения сердца рефлекторно урежаются.

Норэпинефрин вводят только внутривенно (при назначении внутрь препарат разрушается; при введении подкожно или внутримышечно вследствие резкого сужения сосудов в месте введения раствора возможен некроз ткани). При однократном введении действие препарата продолжается несколько минут, так как он быстро захватывается адренергическими нервными окончаниями. Поэтому обычно растворы норэпинефрина вводят внутривенно капельно.

Основное показание к применению норэпинефрина - острое снижение артериального давления.

При применении норэпинефрина в больших дозах возможны затруднение дыхания, головная боль, сердечные аритмии. Норэпинефрин противопоказан при сердечной слабости, выраженном атеросклерозе, атриовентрикулярной блокаде, галотановом наркозе (возможны сердечные аритмии).

Эпинефрин (Адреналин♠) по химическому строению и действию соответствует естественному адреналину. Возбуждает все типы адренорецепторов. Вводят парентерально: подкожно и внутривенно (при назначении внутрь неэффективен).

В связи с возбуждением α_1- и α_2-адренорецепторов эпинефрин (Адреналин*) суживает кровеносные сосуды. Однако данный препарат возбуждает также и β_2-адренорецепторы, поэтому при его действии возможно расширение сосудов.

β_2-Адренорецепторы сосудов более чувствительны к адреналину, и их возбуждение более продолжительно по сравнению с а-адренорецепторами. При использовании обычных доз эпинефрина (Адреналин♠) вначале преобладает его влияние на а-адренорецепторы - сосуды суживаются. Но после того как прекращается возбуждение а-адренорецепторов, действие адреналина на β_2-адренорецепторы еще сохраняется, поэтому после сужения сосудов происходит их расширение.

В условиях целого организма эпинефрин (Адреналин♠) вызывает сужение одних кровеносных сосудов (сосуды кожи, слизистых оболочек, а при больших дозах - сосуды внутренних органов) и расширение других сосудов (сосуды сердца, скелетных мышц).

Эпинефрин (Адреналин♠) усиливает и учащает сокращения сердца, облегчает атриовентрикулярную проводимость (возбуждение β_1-адренорецепторов).

В связи со стимулирующим влиянием на сердце и сосудосуживающим действием эпинефрин (Адреналин♠) повышает артериальное давление. Прессорный эффект особенно выражен при внутривенном введении эпинефрина (Адреналин♠). В этом случае вначале возможна кратковременная рефлекторная брадикардия, сопровождающаяся некоторым снижением артериального давления, которое затем вновь повышается.

Прессорное действие эпинефрина (Адреналин*) при однократном внутривенном введении продолжается несколько минут, затем артериальное давление быстро снижается, как правило, ниже исходного уровня. Эта последняя фаза в действии эпинефрина (Адреналин♠) связана с его влиянием на β_2-адренорецепторы сосудов (сосудорасширяющее действие), которое продолжается некоторое время после того, как действие на а-адренорецепторы уже прекратилось. Затем артериальное давление возвращается к исходному уровню (рис. 4). Действие эпинефрина (Адреналин♠) можно анализировать с помощью а- и β-адреноблокаторов (рис. 5).

Эпинефрин (Адреналин♠) повышает автоматизм волокон проводящей системы сердца и может вызывать сердечные аритмии. Он вызывает расслабление гладких мышц бронхов. Это связано с его возбуждающим влиянием на β_2-адренорецепторы мышц бронхов. Эпинефрин (Адреналин♠) усиливает гликогенолиз (расщепление гликогена) и повышает содержание глюкозы в крови.

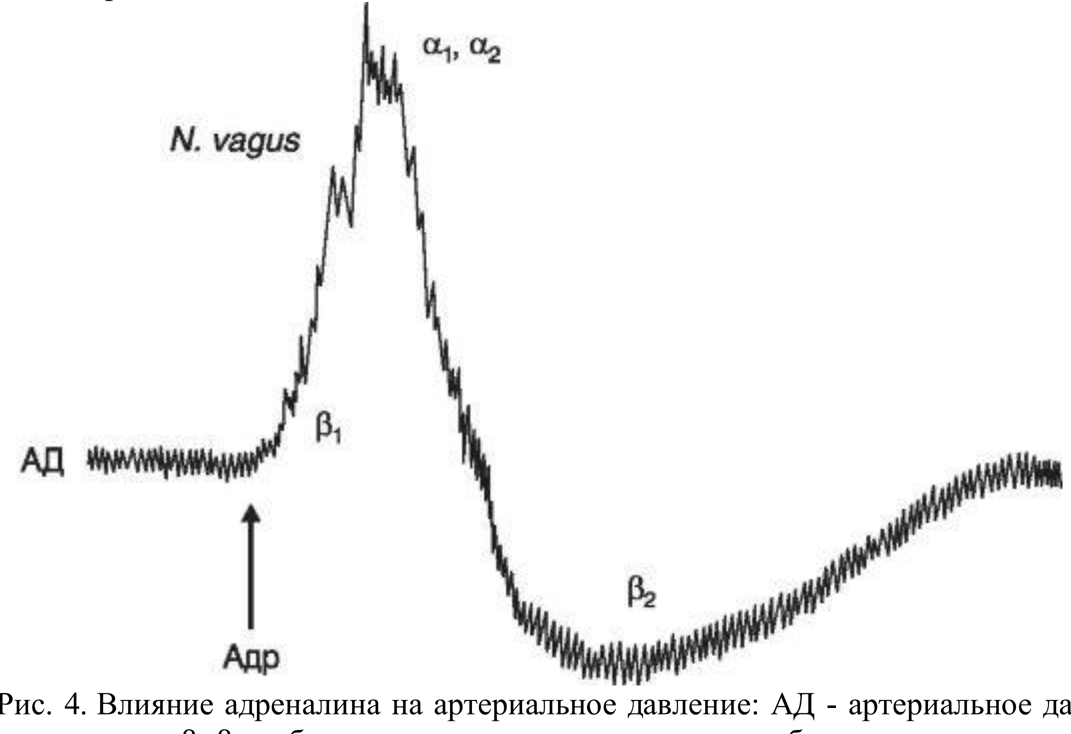


Рис. 4. Влияние адреналина на артериальное давление: АД - артериальное давление; Адр - адреналин; α_1 α_2, β_1 β_2 - обозначения адренорецепторов, с возбуждением которых связаны фазы влияния адреналина на АД

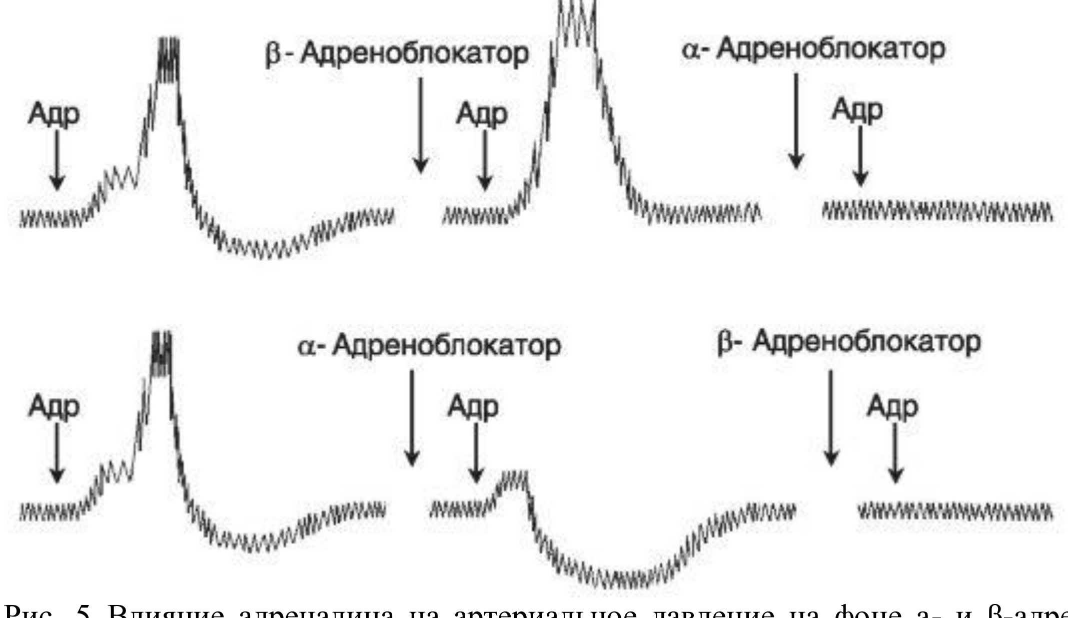


Рис. 5. Влияние адреналина на артериальное давление на фоне а- и β-адреноблокаторов: Адр - адреналин

Применение эпинефрина (Адреналин♠). Способность препарата суживать сосуды, повышать артериальное давление и расслаблять мышцы бронхов используют при аллергических реакциях, в частности при анафилактическом шоке (проявляется падением артериального давления, спазмом бронхов).

Сосудосуживающий эффект эпинефрина (Адреналин♠) используют при добавлении его раствора к растворам местных анестетиков для уменьшения их всасывания и удлинения действия.

Эпинефрин (Адреналин♠) применяют при остановке сердца. В этом случае разведенный в 10 раз ампульный раствор (0,1%) препарата вводят шприцем с длинной иглой через грудную стенку в полость левого желудочка. Эпинефрин (Адреналин♠) значительно повышает эффективность непрямого массажа сердца.

При приступах бронхиальной астмы эпинефрин (Адреналин♠) вводят подкожно.

В связи со способностью адреналина повышать содержание глюкозы в крови его можно использовать при гипогликемии.

При передозировке эпинефрин (Адреналин*) может вызывать страх, беспокойство, тремор, нарушения сердечного ритма, головную боль. Возможно кровоизлияние в мозг вследствие резкого повышения артериального давления.

Эпинефрин (Адреналин*) противопоказан при гипертонической болезни, коронарной недостаточности (резко повышает потребность сердца в кислороде), выраженном атеросклерозе, беременности, галотановом наркозе (вызывает сердечные аритмии).

4.2. Симпатомиметики (адреномиметики непрямого действия)

К симпатомиметикам относят эфедрин - алкалоид эфедры (кузмичева трава). По химическому строению и фармакологическим эффектам эфедрин сходен с эпинефрином (Адреналин♠), однако по механизму действия существенно отличается от него.

Эфедрин усиливает выделение норадреналина из окончаний адренергических нервных волокон и лишь в слабой степени прямо стимулирует адренорецепторы. Таким образом, эффективность эфедрина зависит от запасов медиатора в окончаниях адренергических волокон. При истощении запасов медиатора в случае частых введений эфедрина или назначения симпатолитиков действие эфедрина ослабляется.

Эфедрин отличается от адреналина меньшей активностью, большей стойкостью (эффективен при назначении внутрь) и более продолжительным действием.

Эфедрин суживает кровеносные сосуды и стимулирует работу сердца. В связи с этим этот препарат повышает артериальное давление; длительность действия его составляет 1-1,5 ч.

При очень частом введении эфедрина эффект его быстро уменьшается. Такое явление обозначают термином «тахифилаксия» (быстрое привыкание).

Эфедрин расслабляет мышцы бронхов.

Эфедрин стимулирует ЦНС, в частности жизненно важные центры - дыхательный и сосудодвигательный. Обладает умеренными психостимулирующими свойствами.

Эфедрин применяют:

1) при бронхиальной астме (для купирования приступов препарат вводят подкожно, для их предупреждения назначают внутрь);

2) при аллергических заболеваниях (сенная лихорадка, сывороточная болезнь и др.);

3) при ринитах (в виде капель в нос);

4) при снижении артериального давления;

5) при угнетении ЦНС.

При применении эфедрина возможны побочные эффекты: нервное возбуждение, тремор (дрожание) рук, бессонница, ощущение сердцебиения, повышение артериального давления, задержка мочеиспускания, потеря аппетита и др.

Эфедрин противопоказан при артериальной гипертензии, атеросклерозе, тяжелых органических поражениях сердца, нарушениях сна. Эфедрин может вызвать лекарственную зависимость.

Б. Средства, блокирующие адренергические синапсы

4.3. Адреноблокаторы

Адреноблокаторами называют вещества, блокирующие адренорецепторы. В соответствии с разными типами адренорецепторов эту группу веществ делят на а-адреноблокаторы, β-адреноблокаторы и а, β-адреноблокаторы.

4.3.1. а-Адреноблокаторы

К α_1-адреноблокаторам относят празозин, теразозин, доксазозин.

Эти препараты расширяют артериальные и венозные сосуды, снижают артериальное давление. Возможны умеренная рефлекторная тахикардия, ортостатическая гипотензия. Празозин действует 6 ч, теразозин и доксазозин - 24 ч.

Препараты применяют при артериальной гипертензии. Кроме того, они эффективны при задержке мочеиспускания, связанной с доброкачественной гиперплазией (аденома) предстательной железы. В этом случае более целесообразно применять тамсулозин (Омник♠). Препарат блокирует α_{1A}-адренорецепторы и в связи с этим избирательно расслабляет гладкие мышцы шейки мочевого пузыря и простатической части уретры; артериальное давление существенно не изменяется.

Фентоламин (α_1-, α_2-адреноблокатор) расширяет артериальные и венозные сосуды, снижает артериальное давление, вызывает выраженную тахикардию. Тахикардия возникает рефлекторно, а также из-за усиленного высвобождения медиатора норадреналина в сердце (связано с блокадой пресинаптических α_2-адренорецепторов; рис. 6).

Фентоламин оказывает выраженное гипотензивное действие при феохромоцитоме (опухоль мозгового вещества надпочечников, выделяющая в кровь избыточные количества адреналина и норадреналина). На фоне блокады α_1- и α_2-адренорецепторов адреналин, выделяемый опухолью, еще больше снижает артериальное давление, стимулируя β_2-адренорецепторы сосудов (рис. 7).

Феохромоцитому обычно удаляют хирургическим путем. Фентоламин используют перед операцией, во время операции и в случаях, когда операция невозможна. Кроме того, фентоламин применяют при спазмах периферических сосудов (болезнь Рейно, облитерирующий эндартериит).

Побочные эффекты фентоламина: тахикардия, головокружение, заложенность носа (набухание слизистой оболочки носа вследствие расширения сосудов), ортостатическая гипотензия.

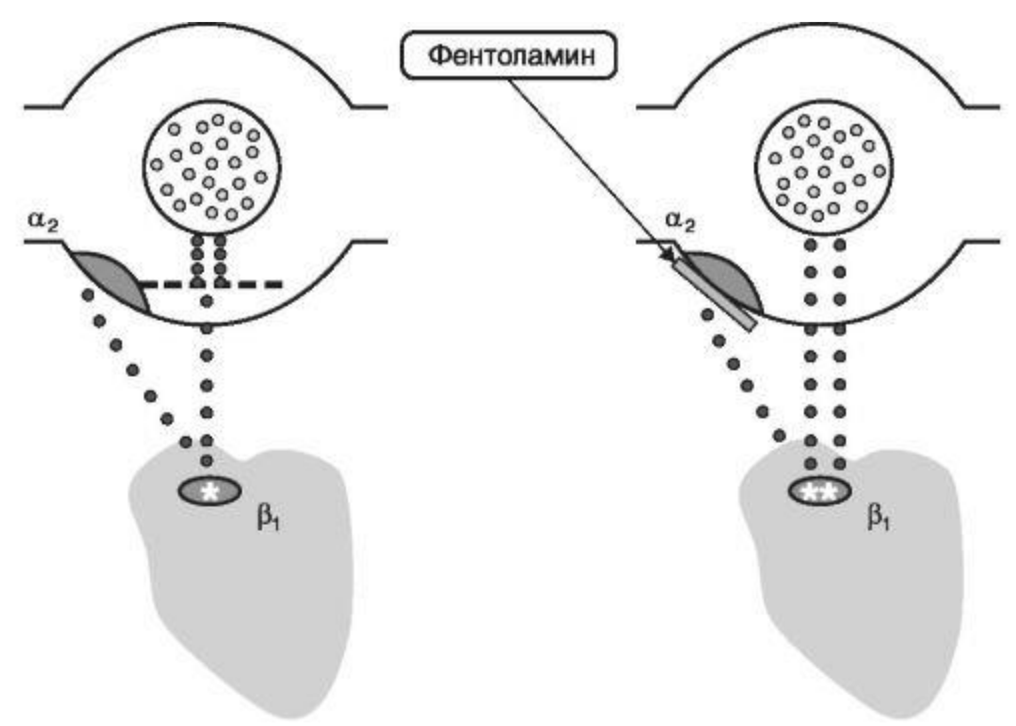


Рис. 6. Влияние фентоламина на выделение норадреналина в сердце: α_2, β_1 - обозначения адренорецепторов

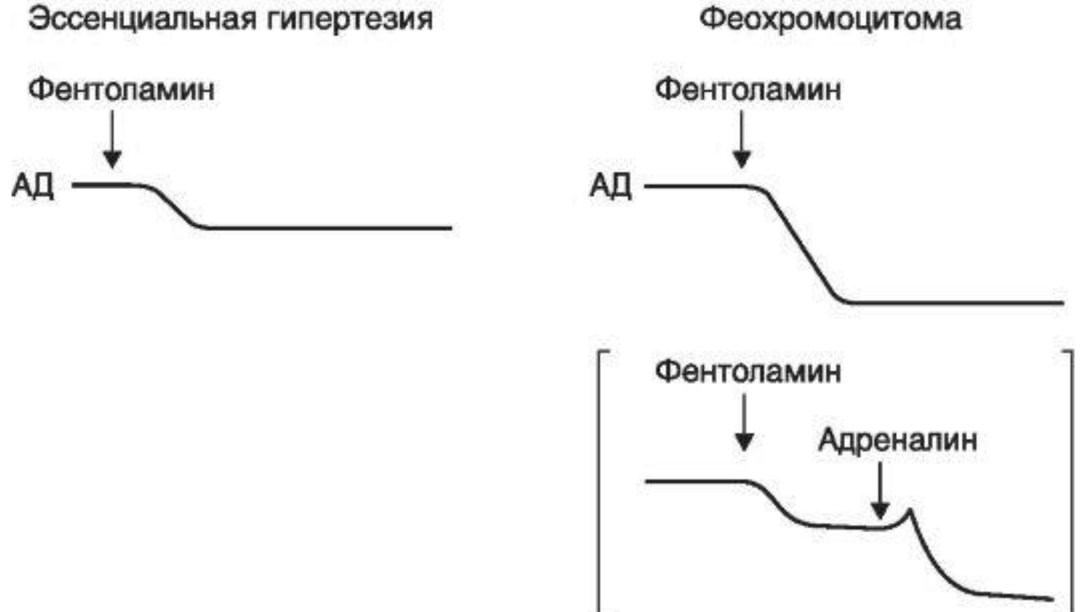


Рис. 7. Влияние фентоламина на артериальное давление при эссенциальной гипертензии и феохромоцитоме. При феохромоцитоме адреналин на фоне блокады α_1- и α_2-адренорецепторов стимулирует β_2-адренорецепторы и еще больше снижает артериальное давление

4.3.2. β-Адреноблокаторы

β-Адреноблокаторы делят на:

1) β_1, β_2-адреноблокаторы;

2) β_1-адреноблокаторы;

3) β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью.

К β_1, β_2-*адреноблокаторам* (неселективные β-адреноблокаторы) относят пропранолол, надолол, тимолол и др.

Пропранолол (Анаприлин♠, Обзидан♠) в связи с блокадой β_1 -адренорецепторов:

1) угнетает деятельность сердца:

а) ослабляет сокращения сердца;

б) урежает сокращения сердца (снижает автоматизм синусного узла);

в) снижает автоматизм атриовентрикулярного узла и волокон Пуркинье (в желудочках сердца);

г) затрудняет атриовентрикулярную проводимость;

2) уменьшает секрецию ренина юкстагломерулярными клетками почек.

В связи с блокадой β_2-адренорецепторов:

1) суживаются кровеносные сосуды (в том числе и коронарные);

2) повышается тонус гладких мышц бронхов;

3) повышается сократительная активность миометрия. Длительность действия препарата составляет 6 ч. Показания к применению пропранолола:

1) *стенокардия напряжения;* в связи с ослаблением и урежением сокращений сердца пропранолол снижает потребление сердцем кислорода;

2) *сердечные аритмии;* пропранолол снижает автоматизм синусного узла, автоматизм и проводимость атриовентрикулярного узла и в связи с этим эффективен при наджелудочковых тахиаритмиях; препарат может быть применен при желудочковых экстрасистолах, связанных с повышением автоматизма;

3) *гипертоническая болезнь;* пропранолол уменьшает сердечный выброс (ослабляет и урежает сокращения сердца), но суживает кровеносные сосуды, поэтому при однократном применении пропранолола артериальное давление снижается чаще всего незначительно; при систематическом назначении пропранолола в течение 1-2 нед сужение сосудов сменяется их расширением и артериальное давление существенно снижается; расширение сосудов объясняют восстановлением барорецепторного депрессорного рефлекса (ослаблен

у больных гипертонической болезнью); несомненное значение имеет то, что пропранолол блокирует пресинаптические β_2-адренорецепторы и уменьшает выделение норадреналина симпатическими волокнами, а также угнетает секрецию ренина (блок β_1-адренорецепторов); 4) при *тиреотоксикозе* (симптоматическая терапия), для профилактики *мигрени* и в ряде других случаев. Побочные эффекты пропранолола: чрезмерное ослабление сокращений сердца (возможна сердечная недостаточность), брадикардия, затруднение атриовентрикулярной проводимости, ощущение похолодания конечностей (сужение периферических сосудов), повышение тонуса бронхов (у больных бронхиальной астмой может развиться бронхоспазм). Кроме того, возможны сонливость, депрессия, тошнота, диарея.

Пропранолол противопоказан при сердечной недостаточности, нарушении атриовентрикулярной проводимости, спазмах периферических сосудов, бронхиальной астме. Пропранолол усиливает действие гипогликемических средств, применяемых при сахарном диабете.

Надолол (Коргард*) отличается от пропранолола (Анаприлина♠) длительным действием - до 24 ч. Применяют при гипертонической болезни, стенокардии.

Тимолол применяют в основном при глаукоме в виде глазных капель. Снижение внутриглазного давления связывают с уменьшением продукции внутриглазной жидкости.

β_1-*Адреноблокаторы* (кардиоселективныеβ-адреноблокаторы) блокируют преимущественно β_1-адренорецепторы и в меньшей степени β_2-адренорецепторы. В связи с блокадой β_1-адренорецепторов эти вещества угнетают деятельность сердца, снижают секрецию ренина.

По сравнению с неселективными (неизбирательными) β-адреноблокаторами препараты этой группы в меньшей степени повышают тонус бронхов (при бронхиальной астме они все же противопоказаны), меньше повышают тонус периферических сосудов, в меньшей степени влияют на уровень сахара в крови.

β_1-Адреноблокаторы применяют при стенокардии, сердечных аритмиях, артериальной гипертензии. Для кратковременного лечения могут быть применены метопролол (Беталок♠), талинолол (Корданум♠), которые действуют 6-8 ч. Для систематического длительного лечения рекомендуют применять атенолол (действует 24 ч), бетаксолол (действует около 36 ч), небивалол, способствующий образованию NO.

β-Адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью пиндолол (вискен♠) и другие средства не относятся, по

сути, к β-адреноблокаторам. Эти вещества слабо стимулируют β_1- и β_2-адренорецепторы, т.е. являются частичными агонистами этих рецепторов. Так как частичные агонисты препятствуют действию полных агонистов, эти вещества ослабляют действие норадреналина и адреналина на β-адренорецепторы. При этом возникают те же эффекты, что и при действии истинных β-адреноблокаторов. Чем сильнее влияние симпатической иннервации, тем более выражено блокирующее действие этих препаратов. Наоборот, при низком тонусе симпатической иннервации эти вещества малоэффективны. Практическое значение имеет то, что β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью не вызывают чрезмерной брадикардии, в меньшей степени, чем неселективные β-адреноблокаторы, повышают тонус бронхов и периферических сосудов и усиливают действие гипогликемических средств.

4.3.3. а, β-Адреноблокаторы

К веществам этой группы относят и карведилол, который блокирует β_1-, β_2-адренорецепторы и в меньшей степени α_1-адренорецепторы.

В связи с блокадой α_1-адренорецепторов он быстро снижает артериальное давление, а в связи с блокадой β_1-адренорецепторов не вызывает тахикардии. а, β-Адреноблокаторы применяют при артериальной гипертензии как для быстрого снижения артериального давления при гипертензивных кризах (вводят внутривенно медленно), так и для систематического лечения (назначают внутрь).

4.4. Симпатолитики

Симпатолитиками называют вещества, которые блокируют симпатическую иннервацию на уровне окончаний постганглионарных (адренергических) волокон. Механизмы блокады окончаний адренергических волокон у разных симпатолитиков различны, однако конечный результат их действия одинаков: симпатолитики уменьшают выделение медиатора норадреналина адренергическими нервными окончаниями.

В отличие от адреноблокаторов симпатолитики не влияют на адренорецепторы и не ослабляют действия адреномиметиков. Напротив, на фоне симпатолитиков адреномиметики действуют сильнее, чем обычно, так как при уменьшении выделения медиатора увеличивается количество адренорецепторов.

Блокируя адренергические нервные окончания, симпатолитики устраняют стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды. В результате происходят ослабление и урежение сокращений сердца, расширение кровеносных сосудов - артериальное давление снижается.

При блокаде симпатолитиками симпатической иннервации преобладающими становятся влияния парасимпатической иннервации. Это может проявляться еще большей брадикардией, стимуляцией моторики ЖКТ, увеличением секреции желез желудка.

Гуанетидин (Октадин♠) - эффективное гипотензивное средство длительного действия. Препарат назначают внутрь 1 раз в день. При этом гипотензивное действие развивается постепенно, достигает максимума на 7-8-й день лечения и после отмены препарата сохраняется до 2 нед.

К симпатолитикам относят также резерпин - алкалоид раувольфии (растение, произрастающее в Индии).

Резерпин обладает способностью накапливаться в мембранах везикул в окончаниях адренергических волокон. При этом нарушается поступление в везикулы дофамина и, следовательно, снижается синтез норадреналина, а также затрудняется обратный захват норадреналина везикулами. В результате содержание норадреналина в окончаниях адренергических волокон снижается, вследствие чего нарушается передача возбуждения в адренергических синапсах - влияния симпатической иннервации уменьшаются (рис. 8).

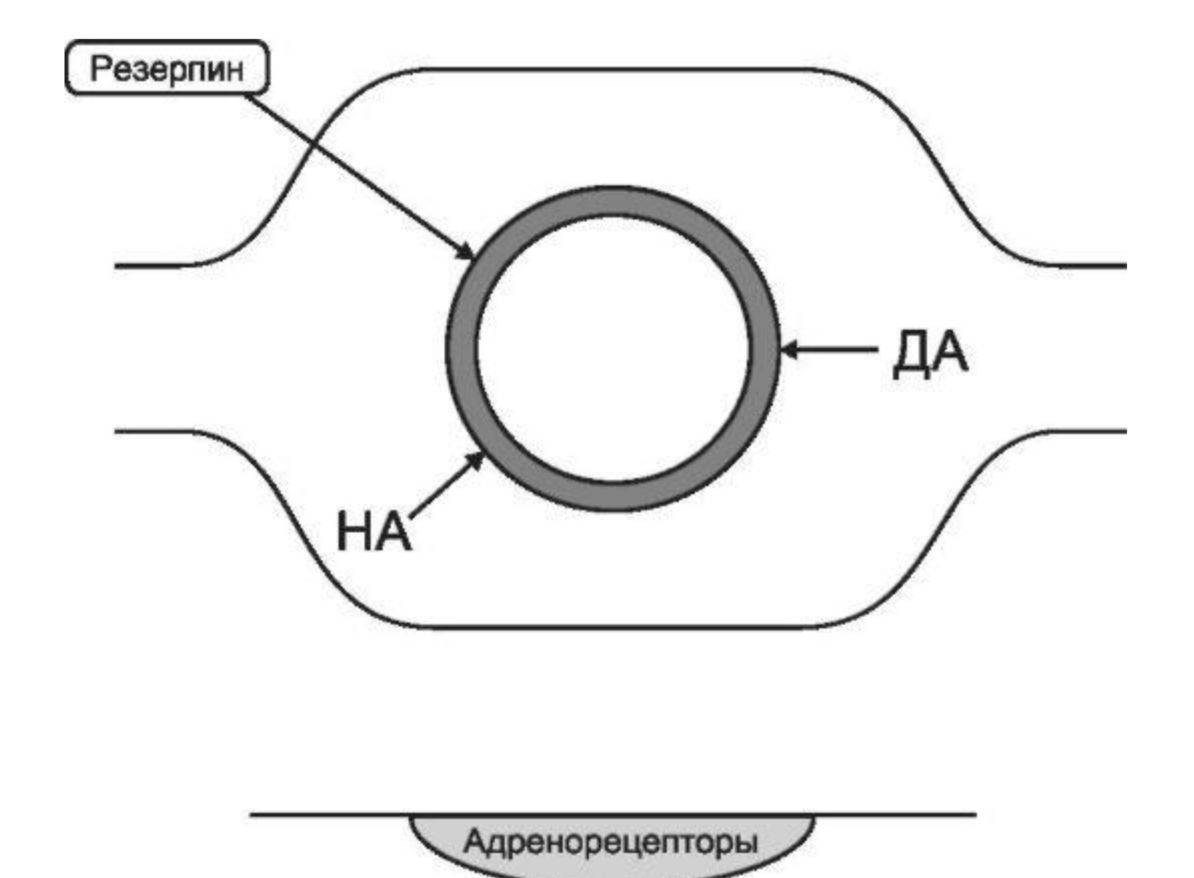


Рис. 8. Механизм действия резерпина. Резерпин депонируется в мембранах везикул и препятствует входу дофамина и обратному захвату норадреналина везикулами: НА - норадреналин; ДА - дофамин

В отличие от гуанетидина резерпин легко проникает через ГЭБ и уменьшает в ЦНС содержание норадреналина, дофамина и серотонина. Препарат оказывает слабое антипсихотическое действие.

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

К данной группе лекарственных средств относят вещества, которые изменяют функции ЦНС, оказывая прямое влияние на различные ее отделы - головной или спинной мозг.

По морфологическому строению ЦНС можно рассматривать как совокупность множества нейронов. Связь между нейронами обеспечивается путем контакта их отростков с телами или отростками других нейронов. Такие межнейронные контакты называют синапсами.

Передача нервных импульсов в синапсах ЦНС, как и в синапсах периферической нервной системы, осуществляется с помощью химических передатчиков возбуждения - медиаторов. Роль таких передатчиков в синапсах ЦНС выполняют ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин. Универсальным тормозным медиатором в ЦНС является γ-аминомасляная кислота (ГАМК). В качестве возбуждающих медиаторов в ЦНС весьма распространены так называемые возбуждающие аминокислотные медиаторы глутамат и аспартат.

Лекарственные вещества, влияющие на ЦНС, изменяют (стимулируют или угнетают) передачу нервных импульсов в синапсах. Механизмы действия веществ на синапсы ЦНС различны. Вещества могут возбуждать или блокировать рецепторы, на которые действуют медиаторы, влиять на выделение медиаторов или их инактивацию.

Лекарственные вещества, действующие на ЦНС, представлены следующими группами:

1) средства для наркоза;
2) этанол (Спирт этиловый[*]);
3) снотворные средства;
4) противоэпилептические средства;
5) противопаркинсонические средства;
6) анальгетики;
7) аналептики;

8) психотропные средства (нейролептики, антидепрессанты, соли лития, анксиолитики, седативные средства, психостимуляторы, ноотропные средства).

Одни из этих средств оказывают угнетающее влияние на ЦНС (средства для наркоза, снотворные и противоэпилептические средства), другие - стимулирующее (аналептики, психостимуляторы). Некоторые группы веществ могут вызывать как возбуждающий, так и угнетающий эффект (например, антидепрессанты).

Глава 5. Средства для наркоза

Наркоз - обратимое угнетение ЦНС, которое сопровождается потерей сознания, утратой чувствительности, снижением рефлекторной возбудимости и мышечного тонуса. В связи с этим во время наркоза создаются благоприятные условия для проведения хирургических операций.

Одним из первых средств для наркоза был диэтиловый эфир, впервые примененный для хирургической операции У. Мортоном в 1846 г. С 1847 г. диэтиловый эфир стал широко использовать выдающийся русский хирург Н.И. Пирогов. С 1856 г. в хирургической практике применяют галотан.

Средства для наркоза оказывают угнетающее влияние на передачу нервных импульсов в синапсах ЦНС. Чувствительность синапсов разных отделов ЦНС к средствам для наркоза неодинакова. Вначале угнетаются синапсы ретикулярной формации и коры головного мозга, в последнюю очередь - дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга. В связи с этим в действии средств для наркоза различают определенные стадии, которые сменяют друг друга по мере увеличения дозы препарата.

Так, в действии диэтилового эфира различают 4 стадии:

- I - стадия аналгезии;
- II - стадия возбуждения;
- III - стадия хирургического наркоза;
- IV - агональная стадия.

Стадия аналгезии - утрата болевой чувствительности при сохранении сознания. Дыхание, пульс, артериальное давление мало изменены.

Стадия возбуждения. Сознание полностью утрачено. Вместе с тем некоторые проявления нервной деятельности усиливаются. У пациентов развивается двигательное и речевое возбуждение (они могут кричать, плакать, петь). Резко повышается мышечный тонус. Усиливаются кашлевой и рвотный рефлексы (возможна рвота). Дыхание и пульс учащены, артериальное давление повышено. Считают, что возбуждение связано с угнетением тормозных процессов в головном мозге.

Стадия хирургического наркоза. Угнетающее влияние диэтилового эфира на головной мозг углубляется и распространяется на спинной мозг. Явления возбуждения проходят. Угнетаются безусловные рефлексы, снижается мышечный тонус. Дыхание урежается, артериальное давление стабилизируется. В этой стадии различают 4 уровня:

1) легкий наркоз;
2) средний наркоз;
3) глубокий наркоз;
4) сверхглубокий наркоз.

По окончании наркоза функции ЦНС восстанавливаются в обратном порядке. Пробуждение после эфирного наркоза происходит медленно (через 20-40 мин) и сменяется длительным (несколько часов) посленаркозным сном.

Агональная стадия. При передозировке диэтилового эфира угнетаются дыхательный и сосудодвигательный центры. Дыхание становится редким, поверхностным. Пульс частый, слабого наполнения. Артериальное давление резко снижено. Наблюдается цианоз кожи и слизистых оболочек. Зрачки максимально расширены. Смерть наступает при явлениях остановки дыхания и сердечной недостаточности.

К средствам для наркоза предъявляют определенные требования. Эти средства должны:

1) обладать выраженной наркотической активностью;

2) вызывать хорошо управляемый наркоз, т.е. позволять быстро менять глубину наркоза;

3) иметь достаточную наркотическую широту, т.е. достаточно большой диапазон между дозами (концентрациями), вызывающими хирургический наркоз, и дозами, в которых вещества угнетают дыхание;

4) не оказывать выраженного побочного действия. Классификация средств для наркоза

• ◊ Средства для ингаляционного наркоза. - Летучие жидкости. Галотан. ◊ Изофлуран.

• Севофлуран.

• Диэтиловый эфир.

- Газообразные средства.

• Азота закись.

• Ксенон.

• Средства для неингаляционного наркоза

- Тиопентал натрия.

- Пропофол.

- Кетамин.

5.1. Средства для ингаляционного наркоза

Препараты этой группы (пары летучих жидкостей или газообразные вещества) вводят в организм путем вдыхания (ингаляционно). Ингаляционный наркоз проводят обычно с помощью специальных наркозных аппаратов, позволяющих точно дозировать ингаляционные вещества. При этом пары летучих жидкостей или газообразные вещества поступают в дыхательные пути через специальную интубационную трубку, введенную в трахею через голосовую щель.

Ингаляционный наркоз легкоуправляем, так как наркотические вещества быстро всасываются и выделяются через дыхательные пути.

5.1.1. Жидкие летучие средства для наркоза

Галотан (Фторотан♠) - летучая негорючая жидкость. Высокоактивное средство для наркоза - наркоз развивается при малых концентрациях вещества во вдыхаемом воздухе. Стадия возбуждения кратковременна, без выраженного двигательного беспокойства. Галотан обладает достаточной наркотической широтой. Не раздражает дыхательные пути. Пробуждение наступает быстрее, чем после эфирного наркоза.

Аналгезия и миорелаксация при применении галотана выражены несколько меньше, чем при эфирном наркозе. Поэтому галотан обычно комбинируют с динитрогена оксидом (Азота закись♠) и курареподобными средствами.

Побочные эффекты галотана: снижение сократимости миокарда, брадикардия, снижение артериального давления, сенсибилизация миокарда к действию адреналина и норадреналина (возможны сердечные аритмии).

При сочетании с сукцинилхолином галотан может иногда вызывать злокачественную гипертермию (повышение температуры до 42-43 °С), связанную с повышением уровня внутриклеточного кальция и тоническим сокращением скелетных мышц. В этом случае следует применять дантролен, который снижает уровень внутриклеточного кальция.

В связи с возможным гепатотоксическим действием галотан не рекомендуют применять при заболеваниях печени. Изофлуран менее токсичен.

Севофлуран - новое средство для ингаляционного наркоза, обладающее низкой токсичностью, в ряде случаев превосходящее по эффективности галотан.

Диэтиловый эфир (Эфир для наркоза♠) - активное наркотическое средство, обладающее значительной наркотической широтой. Вызывает выраженную аналгезию и миорелаксацию. Однако обладает рядом отрицательных свойств.

Диэтиловый эфир раздражает дыхательные пути и в связи с этим усиливает секрецию слюнных и бронхиальных желез. Может вызывать ларингоспазм, рефлекторную брадикардию, рвоту. Для него характерна выраженная длительная стадия возбуждения. Пары эфира легко воспламеняются и образуют с воздухом взрывоопасные смеси. В настоящее время диэтиловый эфир применяют для наркоза редко.

5.1.2. Газообразные средства для наркоза

Динитрогена оксид (Азота закись*) - газ с малой наркотической активностью. В небольших концентрациях вызывает состояние, напоминающее опьянение, поэтому раньше динитрогена оксид называли «веселящим газом».

Только в концентрации 80% динитрогена оксид вызывает поверхностный наркоз с достаточно выраженной аналгезией. Для предупреждения гипоксии анестезиологи применяют смесь, содержащую 80% динитрогена оксида и 20% кислорода (соответствует содержанию кислорода в воздухе). Наркоз наступает быстро, без выраженной стадии возбуждения и отличается хорошей управляемостью, но небольшой глубиной и отсутствием миорелаксации. Пробуждение наступает в первые минуты после прекращения ингаляции. Последействие практически отсутствует. Побочные эффекты не наблюдаются. В связи с малой наркотической активностью динитрогена оксид обычно комбинируют с более активными средствами для наркоза, например, с галотаном.

Ксенон - инертный газ, используемый для наркоза. Практически не оказывает токсического или побочного действия. К недостаткам следует отнести высокую стоимость и необходимость специальных наркозных аппаратов.

5.2. Средства для неингаляционного наркоза

Препараты данной группы вводят чаще всего внутривенно (внутривенный наркоз). Наркоз развивается в первые минуты после

введения, без выраженной стадии возбуждения и отличается малой управляемостью.

Тиопентал натрия - производное барбитуровой кислоты. Выпускают во флаконах в виде сухого вещества, которое растворяют перед внутривенным введением. После введения наркоз развивается через 1-2 мин и продолжается 15-20 мин. Пробуждение сменяется посленаркозным сном. Анальгетическое действие и миорелаксация незначительны.

Препарат особенно пригоден для вводного наркоза, т.е. введения в состояние наркоза без стадии возбуждения. Возможно использование тиопентал натрия для кратковременных хирургических вмешательств, а также для купирования судорожных состояний. Тиопентал натрия противопоказан при нарушениях функции печени и почек.

Пропофол - средство для внутривенного наркоза. Препарат вводят дробно или капельно для введения в наркоз или поддержания наркоза. Действие наступает через 30 с и быстро прекращается после окончания инфузии.

Кетамин относят к средствам для наркоза лишь условно. Через 30-60 с после внутривенного введения препарата развиваются общее обезболивание и частичная утрата сознания, но не типичный хирургический наркоз. Такое состояние обозначают термином «диссоциативная анестезия». Длительность действия кетамина составляет 5-10 мин. Препарат можно вводить внутримышечно; в этом случае действие продолжается 15-25 мин. Кетамин применяют в основном для кратковременного обезболивания.

Побочные эффекты кетамина: тахикардия, повышение артериального давления. По окончании действия препарата возможны психомоторное возбуждение, галлюцинации.

Глава 6. Спирт этиловый*

По характеру действия на ЦНС этанол (Спирт этиловый*; C_2H_5OH) может быть отнесен к средствам для наркоза. Действует на ЦНС сходно с диэтиловым эфиром: вызывает аналгезию, выраженную стадию возбуждения, а в больших дозах наркоз и агональную стадию. Однако в отличие от диэтилового эфира наркотическая широта у этанола практически отсутствует: в дозах, вызывающих наркоз, этанол угнетает центр дыхания. Поэтому для хирургического наркоза этанол непригоден.

В то же время в медицинской практике могут быть использованы анальгетические свойства этанола, в частности для профилактики болевого шока при травмах, ранениях (возможно внутривенное введение 5% этанола).

При местном применении этанол оказывает раздражающее действие. В концентрации 40% (для детей 20%) его используют для компрессов при воспалительных заболеваниях внутренних органов, мышц, суставов. Спиртовые компрессы накладывают на здоровые участки кожи,

имеющие сопряженную иннервацию с пораженными органами, тканями. Как и другие раздражающие средства (например, горчичники), такие компрессы уменьшают боль и улучшают трофику пораженных органов и тканей.

В концентрации 95% этанол оказывает вяжущее действие, которое связано с его способностью денатурировать белки.

Наиболее часто в практической медицине этанол используют в качестве антисептического (противомикробного) средства. Противомикробное действие спирта этилового обусловлено его способностью вызывать денатурацию (свертывание) белков микроорганизмов и усиливается с повышением концентрации. Таким образом, наибольшей противомикробной эффективностью обладает 95% этанол. В этой концентрации препарат применяют для обработки хирургического инструмента, катетеров и т.п. Для обработки рук хирурга и операционного поля чаще используют 70% этанол. В более высокой концентрации он интенсивно свертывает белковые вещества и плохо проникает в глубокие слои кожи.

При бытовом употреблении этанола в составе алкогольных напитков быстро развивается стадия возбуждения (опьянение), для которой характерны снижение критического отношения к собственным поступкам, расстройства мышления и памяти.

Этанол оказывает выраженное влияние на процессы теплорегуляции. Вследствие расширения кровеносных сосудов кожи при опьянении увеличивается теплоотдача (субъективно это воспринимается как ощущение тепла) и снижается температура тела. Лица, находящиеся в состоянии опьянения, в условиях низкой температуры замерзают быстрее, чем трезвые.

При увеличении дозы этанола стадия возбуждения сменяется явлениями угнетения ЦНС, нарушением координации движений, спутанностью, а затем потерей сознания. Появляются признаки угнетения дыхательного и сосудодвигательного центров - ослабление дыхания и падение артериального давления. Тяжелые отравления этанолом могут приводить к смерти вследствие паралича этих центров.

Острое отравление этанолом (алкоголем) характеризуется признаками глубокого угнетения ЦНС. При тяжелом отравлении алкоголем наступают полная потеря сознания и разных видов чувствительности, расслабление мышц тела, угнетение рефлексов. Наблюдаются симптомы угнетения жизненно важных функций - дыхания и деятельности сердца, снижение артериального давления.

Первая помощь при остром отравлении алкоголем сводится прежде всего к промыванию желудка через зонд для предупреждения всасывания спирта. Для ускорения инактивации алкоголя внутривенно вводят 20% раствор декстрозы (Глюкозы*), а для коррекции метаболического ацидоза - 4% раствор натрия гидрокарбоната. При глубоком коматозном состоянии для ускоренного выведения этанола из организма применяют гемодиализ, метод форсированного диуреза.

Хроническое отравление алкоголем (алкоголизм) развивается при систематическом употреблении спиртных напитков. Проявляется различными расстройствами деятельности ЦНС, функций органов кровообращения, дыхания, пищеварения. Так, при алкоголизме наступают снижение памяти, интеллекта, умственной и физической работоспособности, неустойчивость настроения. На почве алкоголизма нередко возникают серьезные психические нарушения (алкогольные психозы).

Алкоголизм, как правило, приводит к моральной и физической деградации личности. Этому способствуют поражения ЦНС и заболевания внутренних органов, возникающие при хроническом отравлении алкоголем. Развиваются дистрофия миокарда, хроническое поражение желудка (гастрит) и кишечника (колит), заболевания печени и почек. Нередко алкоголизм сопровождается упадком питания, истощением, снижением сопротивляемости к инфекционным заболеваниям. При алкоголизме у мужчин и женщин существенно нарушаются функции половой системы. Установлена связь между алкоголизмом родителей и некоторыми врожденными дефектами умственного и физического развития потомства (врожденное слабоумие, задержка роста и др.).

Лечение алкоголизма проводят в специализированных наркологических отделениях лечебных учреждений. Большинство современных способов лечения алкоголизма направлено на то, чтобы вызывать у больного отвращение к алкоголю. В основе методов лечения лежит выработка отрицательных условных рефлексов на алкоголь. Например, сочетают прием небольших количеств алкоголя с введением апоморфина (рвотное средство). В результате один только вид или запах алкоголя вызывает у пациентов тошноту и рвоту.

Сходный принцип используют при лечении алкоголизма, применяя дисульфирам (Тетурам♠, Антабус♠). Известно, что этанол под влиянием алкогольдегидрогеназы превращается в ацетальдегид, который значительно превосходит этанол по токсичности. Обычно ацетальдегид быстро окисляется ацетальдегиддегидрогеназой. Дисульфирам ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу и задерживает окисление спирта этилового на стадии ацетальдегида.

В специализированном стационаре больным алкоголизмом систематически назначают таблетки дисульфирама. В определенные дни лечения пациенты получают небольшие количества алкоголя (40-50 мл водки). Образующийся ацетальдегид вызывает головную боль, головокружение, сердцебиение, затруднение дыхания, тошноту, рвоту и другие признаки интоксикации. Таким путем у больных постепенно вырабатывается отрицательный условный рефлекс (отвращение) к спиртным напиткам.

Следует иметь в виду, что на фоне лечения дисульфирамом интоксикация при приеме алкоголя может протекать очень тяжело и сопровождаться коллапсом (резким падением артериального давления), угнетением дыхания, потерей сознания, судорогами. Поэтому лечение дисульфирамом можно проводить только под строгим врачебным контролем.

Пролонгированную лекарственную форму дисульфирама в виде имплантационных таблеток выпускают под названием Эспераль*.

Таблетки вшивают в подкожную клетчатку; их постепенное рассасывание обеспечивает длительную циркуляцию дисульфирама в крови. Больных строго предупреждают о недопустимости, опасности приема алкоголя в течение срока действия препарата.

Глава 7. Снотворные средства

Снотворными средствами называют лекарственные вещества, которые вызывают у человека состояние, близкое к естественному (физиологическому) сну. При бессоннице с их помощью можно ускорить наступление сна, увеличить его продолжительность и глубину. В малых дозах снотворные средства оказывают седативное (успокаивающее) действие.

Снотворные средства с наркотическим типом действия - циклобарбитал, фенобарбитал - относят к производным барбитуровой кислоты. В больших дозах эти вещества способны оказывать наркотическое действие (некоторые барбитураты, например, тиопентал натрия, применяют для внутривенного наркоза).

Барбитураты - высокоэффективные снотворные средства; способствуют наступлению сна, предупреждают частые пробуждения, увеличивают общую продолжительность сна. Механизм их снотворного действия связывают с потенцированием тормозного действия ГАМК, а также влиянием на проницаемость клеточных мембран.

В то же время барбитураты существенно нарушают структуру сна: укорачивают периоды так называемого быстрого (парадоксального) сна, которые в норме повторяются в течение ночи несколько раз и сопровождаются сновидениями.

Постоянное применение барбитуратов может привести к нарушениям высшей нервной деятельности. Резкое прекращение систематического приема барбитуратов проявляется в виде синдрома отдачи, при котором длительность быстрого сна чрезмерно увеличивается, что сопровождается ночными кошмарами.

Циклобарбитал отличается более коротким действием (около 4 ч). Последействие менее выражено. Применяют в основном при нарушениях засыпания.

Фенобарбитал (Люминал*) действует более медленно и продолжительно (около 8 ч). Препарат оказывает выраженное последействие (сонливость). В настоящее время в качестве снотворного средства применяют редко.

К снотворным средствам наркотического типа относят также алифатическое соединение хлоралгидрат. Не нарушает структуру сна, но в качестве снотворного средства применяют редко, так как обладает раздражающими свойствами. Иногда хлоралгидрат применяют в лекарственных клизмах для прекращения психомоторного возбуждения.

Снотворные средства с ненаркотическим типом действия - нитразепам, золпидем, зопиклон, доксиламин.

Нитразепам относят к производным бензодиазепина. Эти соединения стимулируют бензодиазепиновые рецепторы в ЦНС; при этом повышается чувствительность ГАМК$_A$-рецепторов к ГАМК (тормозной медиатор) и усиливаются процессы торможения в ЦНС. В отличие от барбитуратов бензодиазепины не оказывают наркотического действия.

Фармакологические эффекты бензодиазепинов:

- анксиолитический (устраняют чувство тревоги, страха);
- седативный;
- снотворный;
- миорелаксирующий (снижают тонус скелетных мышц);
- противосудорожный.

В качестве снотворных средств бензодиазепины уступают по эффективности барбитуратам, однако меньше нарушают структуру сна.

Нитразепам назначают внутрь за 30 мин до сна. Препарат уменьшает чрезмерные реакции на посторонние раздражители, способствует наступлению сна и обеспечивает сон в течение 6-8 ч.

Из других бензодиазепинов при нарушениях сна применяют флунитразепам, диазепам (Седуксен*), мидазолам(Дормикум*).

Золпидем и зопиклон не являются бензодиазепинами, однако действуют на бензодиазепиновые рецепторы. Мало влияют на структуру сна; не проявляют выраженного миорелаксирующего и противосудорожного действия.

Снотворными свойствами обладают *блокаторы H_1-рецепторов* (гистаминовые рецепторы), проникающие в ЦНС. Выраженное снотворное действие оказывает, например, дифенгидрамин (Димедрол*), который, однако, чаще применяют как противоаллергическое средство. Из блокаторов H_1-рецепторов в качестве только снотворного средства используют доксиламин (Донормил*) - малотоксичный препарат, практически не влияющий на структуру сна.

Глава 8. Противоэпилептические средства

Эпилепсия - хроническое заболевание ЦНС, характеризующееся периодически возникающими приступами (припадками), сопровождающимися нарушением сознания, судорожными проявлениями или без них. Наиболее характерными проявлениями эпилепсии являются большие судорожные припадки, малые эпилептические припадки, психомоторные эквиваленты, эпилептический статус.

Большие судорожные припадки характеризуются генерализованными (охватывающими все тело) клоническими и тоническими судорогами, протекающими на фоне потери сознания. После большого судорожного припадка обычно наступает сон.

Малые приступы (абсансы) проявляются кратковременной (на 5-20 с) потерей сознания, как правило, без судорог.

Психомоторные припадки сопровождаются нарушениями сознания, двигательным и психическим беспокойством; возможны немотивированные, безрассудные поступки.

Наиболее тяжелой формой эпилепсии является *эпилептический статус,* при котором большие судорожные припадки следуют один за другим так часто, что больной обычно не приходит в сознание; возможен летальный исход вследствие нарушения дыхания.

Причиной развития эпилепсии является нарушение баланса между тормозными и возбуждающими влияниями в ЦНС.

По механизму действия противоэпилептические средства можно разделить на средства, усиливающие тормозные эффекты в ЦНС (повышают ГАМКергическую активность - фенобарбитал, клоназепам, диазепам, габапентин), и средства, угнетающие процессы возбуждения в ЦНС (блокируют натриевые каналы нейронов, угнетают действие возбуждающих аминокислот - карбамазепин, фенитоин, ламотриджин). Отдельную группу составляют средства для лечения малых судорожных припадков. Эти средства блокируют нейрональные кальциевые каналы Т-типа (этосуксимид). Некоторые препараты (вальпроевая кислота) обладают смешанным действием.

Лечение эпилепсии в основном заключается в предупреждении эпилептических припадков. Интенсивная терапия требуется при развитии эпилептического статуса.

При больших судорожных припадках применяют фенитоин (Дифенин*), фенобарбитал, карбамазепин, ламотриджин.

Для предупреждения малых припадков назначают этосуксимид.

При психомоторных эквивалентах эффективны карбамазепин, клоназепам.

Для купирования (прекращения) эпилептического статуса препаратом выбора считают диазепам (внутривенное введение).

Так как противоэпилептические средства применяют длительное время, особое внимание уделяют их побочным эффектам. В частности, при применении фенобарбитала возможны сонливость, головная боль. Фенитоин может вызывать тошноту, кожные сыпи, зуд, гиперплазию (разрастание) десен. Побочные эффекты карбамазепина: тошнота, головная боль, нарушения кроветворения (необходимы периодические анализы крови).

Глава 9. Противопаркинсонические средства

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) и сходное с ней состояние, обозначаемое термином «паркинсонизм», характеризуются следующими симптомами:

1) тремор (дрожание) головы, рук;

2) мышечная ригидность (резко повышенный тонус скелетных мышц);

3) брадикинезия (затрудненность, замедленность движений). Указанные симптомы связаны с нарушением дофаминергической передачи в базальных ядрах головного мозга - в неостриатуме, в частности в хвостатом ядре.

Аксоны дофаминергических нейронов черной субстанции оканчиваются в неостриатуме и выделяют в качестве медиатора дофамин, который, действуя на D_1-рецепторы, оказывает тормозное влияние на холинергические нейроны в неостриатуме (рис. 9). При болезни Паркинсона происходит разрушение значительной части дофаминергических нейронов черной субстанции и, следовательно, ослабляется их тормозное влияние на холинергические нейроны неостриатума. Повышение активности холинергических нейронов ведет к развитию указанных проявлений болезни Паркинсона.

Таким образом, для терапии болезни Паркинсона и паркинсонизма необходимо либо усилить дофаминергические влияния, либо снизить влияние холинергических нейронов.

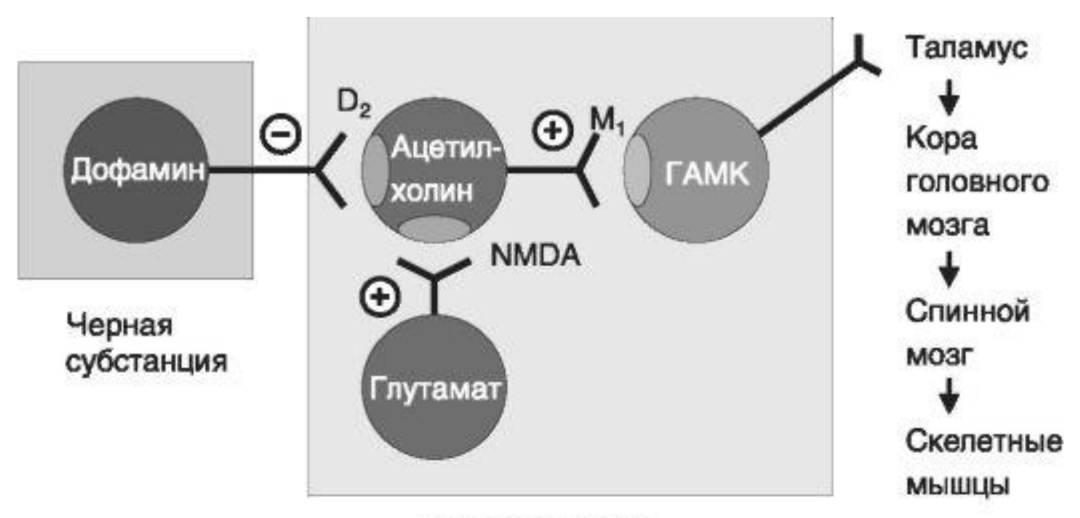


Рис. 9. Возможная локализация действия противопаркинсонических средств. Противопаркинсонические средства могут: 1) увеличивать выделение дофамина (леводопа, амантадин); 2) стимулировать дофаминовые D_2-рецепторы (бромокриптин); 3) блокировать NMDA-рецепторы и препятствовать возбуждению холинергических нейронов глутаматом; 4) блокировать $м_1$-холинорецепторы ГАМКергических нейронов

Классификация противопаркинсонических средств

• Средства, стимулирующие дофаминергические синапсы.
- Леводопа.
- Селегилин.
- Леводопа+[карбидопа] (Наком♠).
- Амантадин.
- Леводопа+[бенсеразид] (Мадопар♠).
- Бромокриптин.

• Холиноблокаторы.
- Тригексифенидил.

Леводопа (левовращающий изомер ДОФА) - один из наиболее эффективных противопаркинсонических препаратов. Назначают внутрь. Небольшое количество леводопы (около 1%) путем активного транспорта проникает через ГЭБ в ЦНС и под влиянием ДОФА-декарбоксилазы превращается в дофамин (препарат дофамина в этом случае неэффективен, так как не проникает черезГЭБ).

Леводопа уменьшает брадикинезию, мышечную ригидность и в меньшей степени тремор.

Побочные эффекты леводопы: тошнота, рвота, нарушение аппетита, дискинезия (непроизвольные движения).

Кроме того, возможны сердечные аритмии, ортостатическая гипотензия, которые связаны с действием дофамина, образуемого

из леводопы на периферии под влиянием периферической ДОФАдекарбоксилазы. Для уменьшения этих побочных эффектов леводопу применяют вместе с ингибиторами периферической ДОФАдекарбоксилазы - карбидопой или бенсеразидом. При этом уменьшается превращение леводопы в дофамин на периферии и большее количество леводопы поступает в ЦНС; это позволяет снизить терапевтическую дозу леводопы.

Комбинированный препарат леводопы с карбидопой имеет название Наком♠, а с бенсеразидом - Мадопар♠.

Через 4-7 лет применения леводопы в связи с развитием заболевания (разрушение большей части дофаминергических нейронов) эффективность препарата снижается.

Эффективность леводопы можно повысить, назначая препарат вместе с другими средствами, которые улучшают дофаминергическую передачу.

Селегилин ингибирует МАО-В, которая в ЦНС инактивирует дофамин. В результате уровень дофамина в ЦНС повышается.

Энтакапон блокирует катехол-О-метилтрансферазу в периферических тканях, препятствуя метаболизму леводопы.

Амантадин (Мидантан♣) способствует высвобождению дофамина из окончаний дофаминергических волокон, а также препятствует стимулирующему влиянию глутаминовой кислоты на холинергические нейроны неостриатума (блокирует NMDA-рецепторы).

Бромокриптин (Парлодел♣) стимулирует дофаминовые D_2-рецепторы.

Из холиноблокаторов при болезни Паркинсона и паркинсонизме чаще применяют тригексифенидил(Циклодол*), который блокирует м-холинорецепторы и препятствует стимулирующему влиянию холинергических нейронов. Рекомендуют больным с преобладанием тремора.

Глава 10. Вещества с анальгетической активностью

Анальгетики - вещества, избирательно ослабляющие или устраняющие чувство боли.

Болевые ощущения могут быть устранены с помощью средств для наркоза. Однако средства для наркоза выключают также сознание и другие виды чувствительности, тогда как анальгетики в терапевтических дозах не угнетают какие-либо виды чувствительности, кроме болевой, и не нарушают сознание.

Для устранения боли применяют также местные анестетики. Однако в отличие от анальгетиков местные анестетики устраняют и иные виды чувствительности, блокируя вкусовые, температурные, тактильные и другие рецепторы.

Таким образом, как болеутоляющие средства анальгетики отличаются большей избирательностью действия по сравнению со средствами для наркоза и местными анестетиками.

Устранение боли - основное показание к назначению анальгетиков. Вместе с тем в качестве анальгетиков могут быть использованы вещества, которые в основном применяют по другим показаниям (карбамазепин, амитриптилин, клонидин и др.).

Классификация препаратов с анальгетической активностью

• Вещества центрального действия:
- опиоидные (наркотические) анальгетики;
- неопиоидные средства с анальгетической активностью;
- препараты смешанного действия.

• Нестероидные противовоспалительные средства (ненаркотические анальгетики; НПВС).

10.1. Опиоидные (наркотические) анальгетики

Первым наркотическим анальгетиком был морфин - алкалоид, выделенный из опия в 1806 г.

Опий - высохший на воздухе млечный сок из надрезов на незрелых коробочках снотворного мака *(Papaver somniferum)*. В состав опия входит около 20 алкалоидов. Часть из них, в частности морфин и кодеин, - производные фенантрена, обладают анальгетическими свойствами. Другие алкалоиды, в частности папаверин, - производные изохинолина, не являются анальгетиками; эти алкалоиды оказывают миотропное спазмолитическое действие, т.е. расслабляют гладкие мышцы внутренних органов, кровеносных сосудов.

В организме человека морфин стимулирует специфические рецепторы, которые назвали опиоидными рецепторами. Выделяют μ- (мю), κ- (каппа) и δ (дельта)-рецепторы (табл. 2). Были обнаружены эндогенные лиганды этих рецепторов - энкефалины и эндорфины.

Таблица 2. Эффекты стимуляции μ- и κ-рецепторов

Эффект	μ-Рецепторы	κ-Рецепторы
Аналгезия	++	+
Эйфория	++	
Сужение зрачков	++	+
Угнетение дыхания	++	+
Лекарственная зависимость	++	

Вещества, которые стимулируют опиоидные рецепторы, различаются по характеру стимулирующего действия:

1) полные агонисты опиоидных рецепторов, т.е. вещества, которые способны вызывать максимальные для данной системы эффекты;

2) частичные агонисты опиоидных рецепторов, т.е. стимуляторы опиоидных рецепторов, не дающие максимального эффекта;

3) агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов - вещества, которые стимулируют рецепторы одного типа и блокируют рецепторы другого типа.

Классификация опиоидных (наркотических) анальгетиков

• Полные агонисты опиоидных рецепторов:

- Морфин.
- Фентанил.
- Тримеперидин.

• Частичные агонисты опиоидных рецепторов:

- Бупренорфин.

• Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов:

- Буторфанол.
- Налбуфин.

Морфин - высокоэффективный анальгетик. Вводят подкожно, внутримышечно, в тяжелых случаях - внутривенно. При назначении внутрь менее эффективен в связи с неполным всасыванием в ЖКТ. Длительность действия составляет 4-5 ч. Существуют препараты морфина пролонгированного (длительного) действия (12-24 ч).

Фармакологические эффекты морфина.

1. *Аналгезия* связана в основном с возбуждением μ-рецепторов и в меньшей степени с возбуждением κ-рецепторов. Механизм анальгетического действия морфина:

а) нарушение проведения болевых импульсов в афферентных путях ЦНС;

б) усиление нисходящих тормозных влияний на проведение болевых импульсов в афферентных путях ЦНС;

в) изменение эмоционального отношения к боли. Морфин нарушает передачу болевых импульсов с первичных терминалей (окончания аксонов биполярных клеток спинальных ганглиев, по которым болевые импульсы поступают в спинной мозг) на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга. В этих синапсах морфин, стимулируя пресинаптические опиоидные рецепторы, уменьшает выделение медиатора, передающего болевые импульсы (субстанция Р). Стимулируя постсинаптические опиоидные рецепторы, морфин препятствует деполяризации постсинаптической мембраны и таким образом нарушает действие медиатора. Морфин нарушает передачу болевых импульсов не только в спинном мозге, но и в высших отделах ЦНС, в частности в таламусе. Морфин стимулирует опиоидные рецепторы в сером околоводопроводном веществе и некоторых других отделах ствола мозга; при этом усиливаются нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов по афферентным путям спинного мозга. Эти нисходящие тормозные влияния опосредованы выделением норадреналина и серотонина. Действуя на высшие отделы ЦНС, морфин снижает эмоциональное восприятие боли, уменьшает тревогу, которая сопровождает боль; даже если боль устраняется не полностью, она меньше беспокоит больного.

2. *Эйфория.* Связана в основном с возбуждением μ-рецепторов. Характеризуется чувством комфорта, отсутствием неприятных ощущений и переживаний. Устраняются не только болевые

ощущения, но и недомогание, чувство страха, тревоги, голода, жажды и др. Кроме того, рассеивается внимание, усиливается воображение. Субъективно это переживается как состояние общего благополучия. Эйфория является важнейшим фактором, способствующим развитию лекарственной зависимости (пристрастия) к морфину - морфинизма.

3. *Седативное действие.* По мере углубления действия морфина развиваются состояние покоя, безразличия к окружающему, сонливость. Вслед за этим обычно наступает поверхностный сон.

4. *Сужение зрачков (миоз)* - возбуждение μ- и отчасти κ-рецепторов. Связано с тем, что морфин стимулирует центры глазодвигательных нервов; устраняется атропином.

5. *Брадикардия* (стимуляция μ-рецепторов) связана со стимуляцией морфином центров блуждающих нервов (вагуса).

6. *Угнетение дыхания* определяется в основном возбуждением μ-рецепторов. Морфин снижает чувствительность дыхательного центра к углекислоте (CO_2). В терапевтических дозах морфин мало изменяет объем дыхания, так как дыхание становится более редким, но более глубоким.

7. *Противокашлевое действие.* Морфин оказывает угнетающее влияние на кашлевой центр.

8. *Тошнота, рвота.* Морфин может вызвать тошноту и рвоту, так как стимулирует рецепторы триггер-зоны (пусковая зона) рвотного центра, которая расположена в дне IV желудочка мозга. Непосредственно на рвотный центр морфин оказывает угнетающее действие.

9. *Снижение моторики ЖКТ.* Морфин замедляет перистальтику и повышает тонус сфинктеров ЖКТ. Систематическое применение морфина сопровождается констипацией. Морфин повышает тонус гладких мышц желчевыводящих путей.

10. *Влияние на мочевыводящие пути.* Морфин повышает тонус мочеточников (может провоцировать приступ почечной колики) и сфинктеров уретры (может вызывать задержку мочеиспускания).

11. *Гистаминогенное действие.* Морфин увеличивает высвобождение активного гистамина, что может привести к аллергическим реакциям (крапивница и др.). У больных бронхиальной астмой морфин может вызывать бронхоспазм.

12. *Влияние на продукцию гормонов.* Морфин в плазме крови повышает уровень пролактина, гормона роста и вазопрессина, но снижает содержание лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона, адренокортикотропного гормона и гидрокортизона.

13. *Лекарственная зависимость (морфинизм).* При повторных применениях морфин может вызывать тяжелую лекарственную зависимость. Стремление к приемам морфина связано с вызываемой эйфорией, а также с тем, что при отмене морфина развиваются выраженные явления абстиненции: вначале слезотечение, насморк, потливость, «гусиная кожа», затем беспокойство, тахикардия, тремор, тошнота, рвота, диарея, сильные боли в животе, спине, конечностях и др.

14. *Привыкание.* При повторных приемах морфина его терапевтическое действие ослабляется, и для получения прежнего эффекта приходится увеличивать дозу.

При систематическом применении морфина повышается устойчивость (толерантность) к его токсическому действию. Поэтому морфинисты могут вводить себе морфин в дозах, превышающих смертельные дозы для обычного человека.

После прекращения приема морфина (например, при лечении в стационаре) толерантность к морфину быстро проходит и привычная для наркомана доза препарата может оказаться смертельной.

Применение морфина. Морфин применяют как анальгетическое средство при травмах, ожогах, различных заболеваниях, которые сопровождаются сильными болями (инфаркт миокарда, злокачественные опухоли и др.), при подготовке больных к хирургическим операциям и в послеоперационном периоде. Применением морфина при сильных болях достигается профилактика болевого шока.

При болях, связанных со спазмами гладких мышц внутренних органов (например, при кишечной, почечной коликах), морфин используют в комбинации со спазмолитическими

средствами - атропином, дротаверином (Но-шпа♣), папаверином и др., чтобы воспрепятствовать стимулирующему влиянию морфина на гладкие мышцы.

Морфин применяют при остром отеке легких.

Побочные эффекты морфина: тошнота, рвота, констипация, брадикардия, урежение дыхания.

При повторном применении морфина возможно относительно быстрое развитие привыкания и лекарственной зависимости к морфину и веществам сходного действия (перекрестное привыкание). Ослабляются анальгетическое действие, эйфория и угнетение дыхания, мало изменяется влияние морфина на величину зрачка и ЖКТ.

При развитии лекарственной зависимости к морфину отмена препарата вызывает выраженные явления абстиненции.

Морфин не рекомендуют применять для обезболивания родов из-за возможного угнетения дыхательного центра у плода. Морфин не назначают детям до 2 лет, так как дети очень чувствительны к этому препарату. Нельзя назначать морфин кормящим женщинам, так как с молоком матери он попадает в организм ребенка и может вызывать тяжелое отравление.

Морфин противопоказан при артериальной гипотензии, бронхиальной астме, гипертиреоидизме, повышении внутричерепного давления, гипертрофии простаты.

Острое отравление морфином характеризуется развитием коматозного состояния, поверхностным редким дыханием, резким сужением зрачков (при асфиксии зрачки расширяются), брадикардией. У детей возможны судорожные реакции. Тяжелое отравление морфином может привести к летальному исходу вследствие остановки дыхания.

Для устранения угнетающего влияния морфина на дыхание вводят внутримышечно или внутривенно антагонист опиоидных рецепторов налоксон. Длительность действия последнего составляет около 2 ч. У лиц с лекарственной зависимостью к опиоидным анальгетикам налоксон вызывает явления абстиненции. Другой антагонист опиоидных рецепторов налтрексон действует 24 ч и эффективен при приеме внутрь.

Кроме того, проводят промывание желудка 0,05% раствором калия перманганата (для окисления морфина) и теплой водой со взвесью активированного угля (для адсорбции яда). После промывания желудка больному дают внутрь активированный уголь и солевое слабительное, препятствующие всасыванию морфина из кишечника.

В случае глубокого угнетения дыхания прибегают к искусственной вентиляции легких.

Ускоренное выведение морфина из организма осуществляют с помощью форсированного диуреза или перитонеального диализа.

К препаратам, содержащим морфин, относят кодеин+морфин+наркотин+папаверин+тебаин (Омнопон♣). Содержание морфина в нем составляет 48-50%.

Благодаря высокому содержанию морфина этот препарат применяют по тем же показаниям, что и морфин. В отличие от морфина омнопон♣ не вызывает спазм гладких мышц, так как содержит алкалоиды изохинолинового ряда - папаверин, обладающий миотропными спазмолитическими свойствами. При болях, связанных со спазмами гладких мышц, например, при почечной и печеночной коликах, кодеин+морфин+наркотин+папаверин+тебаин (Омнопон♣) имеет преимущество перед морфином.

По фармакологическим свойствам с морфином сходен кодеин.

Кодеин по анальгетическому действию примерно в 10 раз слабее морфина. В качестве обезболивающего средства кодеин применяют обычно в сочетании с ненаркотическими анальгетиками, например, с парацетамолом.

Значительно чаще кодеин используют как противокашлевое средство. Препарат может вызвать лекарственную зависимость.

По химической структуре от морфина существенно отличаются фентанил и тримеперидин - производные фенилпиперидина. Однако по фармакологическим свойствам эти препараты сходны с морфином.

Фентанил (стимулирует в основном μ-рецепторы) в 100-200 раз активнее морфина, т.е. его применяют в дозах, которые в 100- 200 раз меньше, чем дозы морфина. В то же время фентанил

эффективнее морфина, т.е. он устраняет боли при недостаточной эффективности морфина. Препарат вводят внутривенно или внутримышечно. Длительность действия фентанила составляет 15-30 мин. Фентанил сильнее, чем морфин, угнетает центр дыхания.

Фентанил в сочетании с нейролептиком дроперидолом (комбинированный препарат Таламонал*) применяют главным образом для нейролептаналгезии (метод обезболивания с сохраненным сознанием при хирургических операциях). Дроперидол потенцирует анальгетическое действие фентанила и устраняет у пациентов чувство тревоги, страха, беспокойства, способствуя развитию безразличного отношения к окружающему, в том числе и к хирургическому вмешательству (состояние нейролепсии).

Фентанил+дроперидол (Таламонал*) может быть применен для устранения боли при инфаркте миокарда, травмах и др. В связи с выраженным угнетающим влиянием фентанила на дыхательный центр может потребоваться искусственная вентиляция легких.

Тримеперидин (Промедол♠) по сравнению с морфином менее эффективен, слабее действует на дыхательный центр и центры блуждающих нервов. Обладает слабыми спазмолитическими свойствами. Стимулирует сокращения миометрия.

Применяют тримеперидин при инфаркте миокарда, злокачественных опухолях, травмах, а также при болях, связанных со спазмами гладких мышц внутренних органов.

Побочные эффекты тримеперидина: тошнота, головокружение, слабость. Препарат противопоказан при угнетении дыхания.

Бупренорфин - частичный агонист μ-рецепторов, т.е. стимулирует эти рецепторы в меньшей степени, чем морфин. Уступает последнему по анальгетической эффективности, меньше угнетает дыхание, менее опасен в отношении лекарственной зависимости. Действует 6-8 ч. Может вызывать синдром отмены (абстиненцию) у морфинистов.

Буторфанол, налбуфин стимулируют κ-рецепторы, но блокируют μ-рецепторы, поэтому их называют агонистами-антагонистами опиоидных рецепторов. В связи с блокадой μ-рецепторов эти препараты по сравнению с морфином менее опасны в отношении лекарственной зависимости, меньше угнетают дыхание. Стимулируют σ (сигма)-рецепторы, поэтому при их применении могут быть дисфория, галлюцинации, тахикардия, повышение артериального давления.

Антагонисты опиоидных анальгетиков налоксон и налтрексон блокируют μ-, κ- и δ-рецепторы и устраняют анальгетическое, эйфоризирующее действие, угнетение дыхания и другие эффекты опиоидных анальгетиков.

Налоксон вводят внутривенно при отравлении опиоидными анальгетиками. Препарат действует около 2 ч.

Налтрексон действует 24 ч; назначают внутрь и применяют при лечении наркоманов для предупреждения эйфоризирующего действия морфина и других опиоидов.

10.2. Неопиоидные средства центрального действия

Выраженными анальгетическими свойствами обладает динитрогена оксид (Азота закись♠), который применяют ингаляционно для уменьшения боли при инфаркте миокарда, в послеоперационном периоде, для обезболивания родов.

Анальгетическое действие, достаточное для проведения кратковременных хирургических операций, оказывает кетамин, являющийся неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторного комплекса.

α_2-Адреномиметик клонидин (Клофелин♠) уменьшает боль, по-видимому, за счет усиления нисходящих тормозных влияний

на проведение болевых импульсов в афферентных путях спинного мозга.

Нисходящее тормозное влияние на проведение болевых импульсов в афферентных путях ЦНС усиливаютимипрамин, амитриптилин за счет нарушения нейронального захвата норадреналина и серотонина.

При невралгии тройничного нерва, которая обычно сопровождается приступами сильных болей, эффективны блокаторы натриевых каналов карбамазепин (Тегретол♠, Финлепсин♠) и фенитоин (Дифенин♠), а также агонист ГАМК$_B$-рецепторов баклофен.

При головной боли, невралгии, артралгии, миалгии применяют парацетамол (Панадол*), который уменьшает боль в связи с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) в ЦНС.

При передозировке парацетамола возможно тяжелое поражение печени (некроз) из-за действия токсичного метаболита - N-ацетил-п-бензохинонимина. Для уменьшения токсического действия этого соединения применяют ацетилцистеин, метионин.

10.3. Препараты смешанного действия

Трамадол (Трамал*) обладает свойствами опиоидных анальгетиков (стимулирует μ-рецепторы), а кроме того, нарушает нейрональный захват норадреналина и серотонина. По анальгетическому действию уступает морфину. Практически не вызывает угнетения дыхания и нарушений сердечно-сосудистой системы.

Трамадол назначают парентерально, внутрь и ректально при болях, связанных со злокачественными опухолями, инфарктом миокарда, травмами, невралгиями.

10.4. Нестероидные противовоспалительные средства

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) - ацетилсалициловая кислота (Аспирин*), метамизолнатрия (Анальгин♠), ибупрофен (БруфенСР♠), диклофенак (Вольтарен♠) и др. обладают противовоспалительными, жаропонижающими и анальгетическими свойствами.

Анальгетическое действие препаратов этой группы связано с нарушением образования простагландинов E_2 и I_2, повышающих чувствительность болевых рецепторов к брадикинину, который считают основным медиатором боли.

Применяют эти препараты в первую очередь при болях, связанных с воспалительными процессами: при миалгиях, невралгиях, артралгиях и т.п. Кроме того, их используют при головной боли и болях, связанных с менструациями.

Глава 11. Аналептики

Аналептиками *(analeptica* - оживляющие средства) называют лекарственные вещества, которые стимулируют жизненно важные центры продолговатого мозга - дыхательный и сосудодвигательный. В больших дозах аналептики могут стимулировать другие отделы ЦНС и вызывать судороги.

В качестве аналептиков применяют бемегрид, никетамид, камфору, кофеин.

Бемегрид - высокоактивный аналептик синтетического происхождения. Оказывает стимулирующее влияние на дыхание и кровообращение, проявляя выраженный антагонизм к снотворным средствам (особенно барбитуратам) и средствам для наркоза.

Препарат вводят внутривенно при легких отравлениях барбитуратами (при тяжелых отравлениях барбитуратами бемегрид малоэффективен), а также для ускорения выхода из наркоза в послеоперационном периоде. При передозировке бемегрид вызывает судороги.

Никетамид (Кордиамин*) - 25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты*. Стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры за счет прямого и рефлекторного (с каротидных клубочков) действия. На сердечно-сосудистую систему прямого действия не оказывает. Препарат назначают внутрь и парентерально при ослаблении дыхания, снижении тонуса кровеносных сосудов.

Камфора - соединение, получаемое из камфорного дерева (правовращающий изомер) или из пихтового масла (левовращающий изомер). Оба изомера сходны по своим свойствам и применяются в медицинской практике. Камфора оказывает резорбтивное и местное действие.

Масляный раствор камфоры вводят подкожно. По характеру резорбтивного действия камфора является типичным аналептиком - стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры.

Камфора оказывает стимулирующее действие на сердце, повышая чувствительность миокарда к стимулирующему влиянию симпатической иннервации и действию адреналина.

При резорбтивном действии камфоры проявляются ее отхаркивающие свойства: выделяясь частично бронхиальными железами, камфора стимулирует их секрецию.

Применяют камфору при снижении артериального давления, угнетении дыхания, для стимуляции сердечной деятельности. При подкожном введении камфоры в местах инъекций могут возникать болезненные инфильтраты.

При местном применении камфоры в виде мазей, масляных и спиртовых растворов используют ее раздражающие свойства.

В связи с этими свойствами камфора может оказывать отвлекающее действие при суставных, мышечных, невралгических болях. Растворы камфоры используют для протирания кожи с целью предупреждения пролежней.

Кофеин - алкалоид, который содержится в листьях чая, семенах кофе, орехах кола. Кофеин отличается от других аналептиков тем, что обладает не только аналептическими, но и психостимулирующими свойствами.

В качестве аналептика кофеин вводят парентерально. Аналептическое действие кофеина проявляется стимуляцией дыхания и кровообращения. Возбуждая дыхательный центр, кофеин увеличивает частоту и объем дыхательных движений.

Препарат стимулирует сердечно-сосудистую систему. Оказывая прямое стимулирующее действие на сердце, кофеин увеличивает частоту и силу сердечных сокращений.

Влияние кофеина на артериальное давление зависит от его исходного уровня. При значительном снижении артериального давления (шок, коллапс) кофеин его повышает, при нормальном давлении не изменяет. Это связано с тем, что кофеин стимулирует сосудодвигательный центр, но оказывает прямое сосудорасширяющее действие.

Психостимулирующие свойства кофеина проявляются в том, что кофеин повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает чувство усталости и потребность в сне. Действие кофеина зависит от типа нервной деятельности; у некоторых людей кофеин в больших дозах усиливает процессы торможения.

Систематическое употребление кофеина, а также чая, кофе в больших количествах может привести к нервно-психическим расстройствам; возможно развитие зависимости к кофеину.

Кофеин обладает слабыми мочегонными свойствами.

Применяют кофеин при состояниях, сопровождающихся угнетением дыхания, кровообращения. В комбинации с ненаркотическими анальгетиками и другими средствами (например, в составе таблеток Кофетамин*, Пенталгин-Н* и др.) кофеин применяют при мигрени и головных болях другого происхождения.

Кофеин малотоксичен, однако в больших дозах может вызывать возбуждение, бессонницу, тошноту.

Кофеин не следует назначать лицам, страдающим бессонницей, повышенной психической возбудимостью.

Кофеин противопоказан при артериальной гипертензии, атеросклерозе, заболеваниях сердца, глаукоме.

Глава 12. Психотропные средства

Психотропными средствами называют препараты, основное влияние которых направлено на психическое и эмоциональное состояние человека.

По ряду признаков среди психотропных средств выделяют:

1) нейролептики (антипсихотические средства);
2) антидепрессанты;
3) соли лития;
4) анксиолитики (транквилизаторы);
5) седативные средства;

6) психостимуляторы;

7) ноотропные средства.

Нейролептики уменьшают бред и галлюцинации при тяжелых психических заболеваниях (например, при шизофрении).

Нейролептики и анксиолитики устраняют чувство страха, тревоги, эмоционального напряжения.

Для нейролептиков, анксиолитиков и седативных средств общим является седативное (успокаивающее) действие.

Антидепрессанты эффективны при психических депрессиях.

Соли лития ослабляют проявления маниакальных состояний.

Психостимуляторы стимулируют умственную активность, повышают работоспособность.

Ноотропные средства способны улучшать процессы обучения и память при их нарушении.

Нейролептики, антидепрессанты, соли лития применяют в основном при лечении психозов (шизофрении, маниакальнодепрессивного психоза и др.).

Анксиолитики, седативные средства и психостимуляторы применяют главным образом при неврозах и неврозоподобных состояниях.

12.1. Нейролептики (антипсихотические средства)

Основным свойством нейролептиков является их способность устранять бред и галлюцинации у больных психозами - антипсихотическое действие.

Большинство нейролептиков оказывает выраженное седативное действие и способно у психически больных устранять состояния чрезмерного эмоционального, психического и двигательного возбуждения.

Анксиолитическое действие нейролептиков проявляется в устранении психической напряженности, страха и тревоги, в состоянии безразличия к окружающему.

Нейролептики потенцируют (значительно усиливают) действие средств для наркоза, снотворных средств, наркотических анальгетиков.

Многие нейролептики оказывают выраженное противорвотное действие.

Наиболее характерным побочным эффектом большинства нейролептиков является их способность вызывать симптомы лекарственного паркинсонизма (экстрапирамидные нарушения).

Антипсихотическое и противорвотное действие, а также лекарственный паркинсонизм связаны с блокадой дофаминовых Dj-рецепторов.

Седативное действие и способность усиливать действие других веществ, угнетающих ЦНС, связывают с блокадой центральных гистаминовых H_1-рецепторов и α-адренорецепторов.

По химической структуре среди нейролептиков выделяют:

1) производные фенотиазина (хлорпромазин, трифлуоперазин, тиоридазин и др.);

2) производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол);

3) препараты из разных групп (хлорпротиксен, сульпирид, оланзапин и др.).

12.1.1. Производные фенотиазина

В 1952 г. в медицинскую практику был введен хлорпромазин (Аминазин[*]), который остается препаратом сравнения в данной группе.

Фармакологические эффекты хлорпромазина.

1. *Антипсихотическое действие.* Хлорпромазин устраняет бред и галлюцинации у больных шизофренией и другими психозами. Это связано со способностью хлорпромазина блокировать дофаминовые D_2-рецепторы в мезолимбической системе.

2. *Седативное и анксиолитическое действие.* Хлорпромазин оказывает выраженное успокаивающее действие при эмоциональном, психическом и двигательном возбуждении у психически больных, устраняет агрессию, беспокойство, страх и тревогу, вызывает состояние эмоционального безразличия.

В связи с седативным действием хлорпромазин потенцирует действие средств для наркоза, снотворных средств, наркотических анальгетиков. Седативное действие хлорпромазина связывают с блокадой гистаминовых H_1-рецепторов и α-адренорецепторов в ЦНС.

3. *Центральное мышечно-расслабляющее действие.* Хлорпромазин снижает тонус скелетных мышц за счет влияния на центры, регулирующие мышечный тонус.

4. *Противорвотное действие.* Хлорпромазин блокирует D_2-рецепторы триггер-зоны рвотного центра, которая расположена в дне IV желудочка мозга.

5. *Гипотермическое действие.* Хлорпромазин угнетает центры терморегуляции в гипоталамусе и способствует гипотермии при снижении температуры окружающей среды.

6. *Влияние на секрецию гормонов гипофиза.* Хлорпромазин блокирует D_2-рецепторы и таким образом устраняет тормозное влияние дофамина на продукцию пролактина в передней доле гипофиза - уровень пролактина в плазме крови повышается. Пролактин стимулирует развитие ткани грудных желез, лактацию, а также угнетает продукцию гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего).

7. *Экстрапирамидные нарушения* (лекарственный паркинсонизм) связаны с блокадой D_2-рецепторов в неостриатуме.

8. *α-Адреноблокирующее действие.* Хлорпромазин блокирует α-адренорецепторы, что ведет к расширению кровеносных сосудов и снижению артериального давления. Как и другие α-адреноблокаторы, хлорпромазин может вызывать ортостатическую гипотензию.

9. *М-холиноблокирующее действие.* Хлорпромазин блокирует м-холинорецепторы и может уменьшать секрецию бронхиальных, пищеварительных желез, ослаблять моторику ЖКТ.

Побочные эффекты хлорпромазина:

1) *экстрапирамидные расстройства* (лекарственный паркинсонизм) - тремор, мышечная ригидность, брадикинезия;

2) *острая дистония* - спастические сокращения мышц языка, лица, шеи, спины;

3) *акатизия* - двигательное беспокойство;

4) *тардивная (поздняя) дискинезия* - непроизвольные движения лица, губ; хореоподобные движения (появляется через годы лечения);

5) *злокачественный нейролептический синдром* - повышение тонуса скелетных мышц, гипертермия, колебания артериального давления;

6) *другие побочные эффекты:* сонливость, дезориентация, нарушения аккомодации, сухость во рту, задержка мочеиспускания, констипация, снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, галакторея, аменорея, импотенция.

Трифлуоперазин (Трифтазин♠) от хлорпромазина отличается большей антипсихотической активностью, менее выраженным седативным действием, более выраженным лекарственным паркинсонизмом.

Тиоридазин (Сонапакс♠) по сравнению с хлорпромазином менее активен в качестве антипсихотического и седативного средства, в меньшей степени вызывает экстрапирамидные расстройства.

12.1.2. Производные бутирофенона

Галоперидол - эффективное антипсихотическое, седативное и противорвотное средство. При применении препарата выражены экстрапирамидные расстройства.

Дроперидол применяют обычно с фентанилом (комбинированный препарат Таламонал♠) для нейролептаналгезии.

12.1.3. «Атипичные» нейролептики

Сульпирид и оланзапин - атипичные нейролептики, которые в отличие от «типичных» нейролептиков не вызывают существенных экстрапирамидных расстройств. К группе атипичных нейролептиков относятся также рисперидон, арипипразол.

12.2. Антидепрессанты

Основным свойством антидепрессантов является их способность устранять признаки депрессии (психического расстройства), которые проявляются подавленным, угнетенным, тоскливым настроением, неправильной отрицательной оценкой своего состояния с возможными суицидальными намерениями.

Влияние антидепрессантов направлено главным образом на эмоциональное состояние больного и проявляется устранением тоски, апатии. Вместе с тем некоторые антидепрессанты (ингибиторы МАО) оказывают психостимулирующее действие. Отдельные антидепрессанты

(например, амитриптилин) наряду с антидепрессивным эффектом проявляют седативное действие, полезное при ажитированных депрессиях.

Выделяют 2 основные группы антидепрессантов:

1) средства, угнетающие нейрональный захват моноаминов;

2) ингибиторы МАО.

12.2.1. Средства, угнетающие нейрональный захват моноаминов

Развитие депрессии связывают с нарушением серотонинергической и норадренергической передачи в синапсах головного мозга. Моноамины (серотонин и норадреналин) выделяются из пресинаптических окончаний, действуют на специфические рецепторы и подвергаются обратному нейрональному захвату. Одним из способов увеличения содержания моноаминов в синапсах является затруднение их нейронального захвата за счет блокады транспортной системы, обеспечивающей обратный нейрональный захват этих медиаторов.

Выделяют:

1) средства, нарушающие нейрональный захват серотонина и норадреналина (трициклические антидепрессанты), - имипрамин, амитриптилин, кломипрамин;

2) средства, нарушающие нейрональный захват серотонина, - флуоксетин, пароксетин;

3) средства, нарушающие нейрональный захват норадреналина, - мапротилин.

Имипрамин (Имизин♠) и амитриптилин относят к трициклическим антидепрессантам. Эти лекарственные средства нарушают обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина. Обладают антидепрессивными и седативными (особенно амитриптилин) свойствами. Имипрамин, кроме того, на фоне угнетенного настроения может оказывать психостимулирующее действие.

Трициклические антидепрессанты проявляют также м-холиноблокирующие и α-адреноблокирующие свойства (могут вызывать нарушения аккомодации, сухость во рту, тахикардию, снижение артериального давления).

Антидепрессивное действие трициклических антидепрессантов при систематическом их назначении проявляется в среднем через 2 нед.

Флуоксетин (Прозак♠) избирательно нарушает обратный нейрональный захват серотонина. В отличие от трициклических антидепрессантов флуоксетин не оказывает выраженного седативного или психостимулирующего действия, не обладает м-холиноблокирующими и α-адреноблокирующими свойствами. Препарат хорошо переносится больными; побочные эффекты незначительны.

Мапротилин (Людиомил♠) избирательно нарушает обратный нейрональный захват норадреналина. По фармакологическим свойствам и применению сходен с имипрамином.

12.2.2. Ингибиторы моноаминоксидазы

МАО - фермент, который производит инактивацию (окислительное дезаминирование) норадреналина, серотонина, дофамина. МАО-А действует преимущественно на норадреналин и серотонин, а МАО-В - на дофамин.

Неизбирательный ингибитор МАО ниаламид оказывает антидепрессивное и психостимулирующее действие. При систематическом назначении его антидепрессивный эффект проявляется примерно через 2 нед. Этот препарат токсичнее трициклических антидепрессантов и применяется реже. При лечении неизбирательным ингибитором МАО нельзя употреблять в пищу продукты, содержащие тирамин (сыр, бананы, пиво и др.), это может привести к развитию

гипертензивного криза. Также его нельзя применять совместно с трициклическими антидепрессантами.

К *преимущественным ингибиторам* МАО-А относят моклобемид. В отличие от неизбирательных ингибиторов МАО моклобемид менее токсичен и, в частности, не повышает артериальное давление при сочетании с пищевыми продуктами, содержащими тирамин.

12.3. Соли лития

Из солей лития в качестве психотропного средства используют обычно лития карбонат. При систематическом назначении внутрь препарат оказывает лечебный эффект при

маниакальных состояниях, в частности при маниакальной фазе маниакальнодепрессивного психоза.

Побочные эффекты лития карбоната: тошнота, жажда, полиурия, тремор, мышечная слабость. Лития карбонат обладает малой терапевтической широтой, и при нарушении выведения его из организма легко возникают токсические эффекты: рвота, атаксия (нарушение равновесия), судороги; возможно развитие комы. Поэтому при нарушении функции почек препарат противопоказан.

12.4. Анксиолитики (транквилизаторы)

Анксиолитики - лекарственные средства, которые устраняют чувство страха, тревогу, беспокойство, напряженность.

Производные бензодиазепина - большая группа соединений, которые действуют на бензодиазепиновые рецепторы и за счет этого усиливают действие ГАМК (тормозной медиатор ЦНС).

Основные эффекты бензодиазепинов: анксиолитический, седативный, снотворный, противосудорожный, центральный мышечнорасслабляющий.

В качестве анксиолитиков используют диазепам (Седуксен*, Реланиум*), хлордиазепоксид (Элениум*),оксазепам, алпразолам и др. Эти препараты применяют при неврозах и неврозоподобных состояниях, которые сопровождаются беспокойством, страхами, тревогой.

Бензодиазепины в целом хорошо переносятся больными, однако при их применении могут отмечаться слабость, замедление двигательных реакций. Бензодиазепины потенцируют (значительно усиливают) действие этанола (Спирт этиловый*). При систематическом применении бензодиазепины вызывают лекарственную зависимость.

Бензодиазепины относительно малотоксичны; отравление может быть при применении больших доз препаратов. В этом случае внутривенно вводят антагонист бензодиазепиновых рецепторов - флумазенил.

Агонист серотониновых рецепторов типа 5-HT_{1A} - буспирон - эффективный анксиолитик. В отличие от бензодиазепинов не оказывает седативного, противосудорожного и мышечнорасслабляющего действия.

12.5. Седативные средства

К этой группе препаратов относят лекарственные средства, которые оказывают успокаивающее (седативное) действие и ослабляют некоторые проявления неврозов (уменьшают раздражительность, нормализуют сон). По сравнению с анксиолитиками они менее эффективны.

К седативным средствам относят бромиды, препараты валерианы, пустырника. Седативное действие оказывают бензодиазепины, а также барбитураты при их применении в малых дозах.

Из числа бромидов в качестве седативных средств используют натрия бромид и калия бромид. Указанные препараты назначают внутрь при истерии, неврастении и других неврозах.

Бромиды медленно выводятся из организма и при систематическом применении могут кумулировать. В этом случае развивается хроническое отравление - бромизм. Появляются апатия, сонливость, ослабление памяти, кожные сыпи; характерны конъюнктивит, насморк, кашель. При появлении симптомов бромизма для ускоренного выведения бромидов из организма назначают диету с большим содержанием натрия хлорида (до 10-20 г в сутки) и обильное питье.

Препараты валерианы - настой корневища с корнями валерианы, настойка валерианы, экстракт валерианы густой - получают из многолетнего травянистого растения валерианы лекарственной. Действующими началами валерианы являются валериановая и изовалериановая кислоты.

Препараты валерианы оказывают успокаивающее действие, усиливают действие снотворных средств, проявляют спазмолитические свойства в отношении гладких мышц внутренних органов.

Применяют препараты валерианы при неврозах, в частности при неврозах с нарушениями сердечно-сосудистой системы, спазмами гладких мышц внутренних органов. В этих случаях

применяют также мяты перечной листьев масло+фенобарбитал+хмеля соплодий масло+этилбромизовалерианат (валокордин♣). Он оказывает седативное, умеренное сосудорасширяющее и спазмолитическое действие.

Вместо препаратов валерианы могут быть использованы близкие к ним по свойствам препараты пустырника*(Leonurum)* - настой травы пустырника, настойка пустырника, экстракт пустырника жидкий.

12.6. Психостимуляторы

Психостимуляторами называют вещества, которые повышают умственную активность и работоспособность. При применении психостимуляторов появляется ощущение прилива сил, бодрости, уменьшается потребность во сне.

Высокоэффективным психостимулятором является амфетамин (Фенамин♣), усиливающий выделение норадреналина в синапсах ЦНС и симпатической иннервации. Помимо психостимулирующего действия, амфетамин вызывает тахикардию, повышение артериального давления. При применении амфетамина возможно развитие лекарственной зависимости. В связи с этим в настоящее время использование данного препарата ограничено.

В современной практике в качестве психостимулятора применяют мезокарб (Сиднокарб*). Этот препарат менее эффективен по сравнению с амфетамином (Фенамином*), не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистую систему, не вызывает лекарственной зависимости.

Мезокарб (Сиднокарб*) применяют при заболеваниях, сопровождающихся сонливостью, вялостью, апатией, повышенной утомляемостью.

Побочные эффекты мезокарба: беспокойство, бессонница (не следует назначать на ночь); возможно некоторое повышение артериального давления.

Психостимулирующими свойствами обладает кофеин за счет блокады аденозиновых рецепторов.

12.7. Ноотропные средства

К этой группе лекарственных средств относят пирацетам (ноотропил♣), аминалон♣, пиритинол (энцефабол♣). У больных с умственной недостаточностью, после травм мозга, инсультов ноотропные средства улучшают память, способность к обучению, повышают устойчивость мозга к гипоксии. Механизм действия недостаточно изучен.

Глава 13. Средства, влияющие на функции органов дыхания

13.1. Стимуляторы дыхания

Дыхание регулируется дыхательным центром, расположенным в продолговатом мозге. Активность дыхательного центра зависит от содержания в крови CO_2. При повышении уровня CO_2 в артериальной крови происходит активация дыхательного центра (за счет накопления ионов H^+ во внеклеточной жидкости мозга); кроме того, дыхательный центр активируется CO_2 за счет стимуляции

хеморецепторов каротидных клубочков (рефлексы с периферических хеморецепторов).

Существуют лекарственные вещества, возбуждающие дыхательный центр. Одни из них стимулируют дыхательный центр непосредственно, другие - рефлекторно. При этом дыхание становится чаще, увеличивается объем дыхания.

К веществам, которые оказывают на дыхательный центр прямое стимулирующее действие, относят*аналептики* бемегрид, никетамид (Кордиамин*), кофеин. Эти препараты ослабляют угнетающее действие на дыхательный центр снотворных и наркотических средств. Их вводят внутривенно или внутримышечно для восстановления полноценного дыхания при легких отравлениях снотворными средствами, при выходе из наркоза в послеоперационном периоде. При тяжелых отравлениях веществами, угнетающими ЦНС, аналептики противопоказаны, так как они не восстанавливают дыхание и в то же время повышают потребность тканей мозга в кислороде.

К веществам, которые стимулируют дыхательный центр рефлекторно, относят *н-холиномиметики* лобелин и цитизин. Их рефлекторное действие связано со стимуляцией н-холинорецепторов каротидных клубочков. Эти средства неэффективны при угнетении дыхания снотворными или наркотическими средствами, так как вещества из этих групп нарушают рефлекторную возбудимость дыхательного центра.

Лобелин и цитизин могут стимулировать дыхание при асфиксии новорожденных, отравлении СО. Препараты вводят внутривенно.

13.2. Противокашлевые средства

Кашель - сложный рефлекторный акт, возникающий в ответ на раздражение верхних дыхательных путей, бронхов. Кашлевой рефлекс осуществляется при участии кашлевого центра, расположенного в продолговатом мозге.

Противокашлевые средства делят на вещества центрального и периферического действия.

К *противокашлевым средствам центрального действия* относят вещества из группы наркотических анальгетиков (кодеин, этилморфин), а также препараты ненаркотического действия - глауцин.

Кодеин и этилморфин - эффективные противокашлевые средства, действие которых связано с угнетением кашлевого центра за счет влияния на опиоидную систему мозга. Они могут угнетать дыхательный центр, вызывать лекарственную зависимость, констипацию.

Глауцин также угнетает центральные звенья кашлевого рефлекса, однако не влияет на опиоидные рецепторы. Как следствие, не угнетает дыхательный центр, не вызывает лекарственную зависимость, не снижает моторику кишечника.

Указанные препараты назначают внутрь при сильном, мучительном кашле, который может сопровождать заболевания легких, дыхательных путей (бронхиты, трахеиты и др.).

Из *противокашлевых средств периферического действия* используют преноксдиазин (Либексин*), который снижает чувствительность рецепторов дыхательных путей, действуя таким образом на периферическое звено кашлевого рефлекса. Препарат не оказывает существенного влияния на ЦНС.

13.3. Отхаркивающие средства

При кашле с очень вязкой, трудноотделяемой мокротой назначают лекарственные препараты, которые уменьшают ее вязкость и облегчают отделение. Такие препараты получили название отхаркивающих средств.

По механизму действия эти средства делят:

1) на средства, стимулирующие секрецию бронхиальных желез:

а) отхаркивающие средства рефлекторного действия;

б) отхаркивающие средства прямого действия.

2) на муколитические средства.

Отхаркивающие средства рефлекторного действия назначают внутрь; они раздражают рецепторы желудка и рефлекторно:

• стимулируют секрецию бронхиальных желез (при этом мокрота становится менее вязкой);

• повышают активность мерцательного эпителия дыхательных путей (движения ресничек эпителия способствуют удалению мокроты);

• стимулируют сокращения гладких мышц бронхиол, что также способствует удалению мокроты из дыхательных путей.

В высоких дозах отхаркивающие средства рефлекторного действия могут вызывать рвоту.

Из отхаркивающих средств рефлекторного действия в медицинской практике применяют настой травы термопсиса (мышатника), экстракт термопсиса сухой, настой и экстракт алтейного корня, алтея лекарственного травы экстракт (Мукалтин*), препараты корня солодки (лакричный корень), корня ипекакуаны, плодов аниса (например, капли нашатырно-анисовые; масло анисовое выделяется бронхиальными железами и за счет этого оказывает также прямое отхаркивающее действие).

Отхаркивающие средства прямого действия натрия йодид и калия йодид при назначении внутрь выделяются бронхиальными железами и при этом стимулируют секрецию желез и уменьшают вязкость мокроты.

Муколитические средства действуют на мокроту, делают ее более жидкой, менее вязкой и таким образом способствуют более легкому ее отделению.

Ацетилцистеин применяют при воспалительных заболеваниях дыхательных путей с вязкой, трудноотделяемой мокротой (хронические бронхиты, трахеобронхиты и др.). Препарат вызывает деполимеризацию протеогликанов мокроты, что вызывает снижение ее вязкости и адгезивности. Назначают внутрь или ингаляционно 2-3 раза в день; в тяжелых случаях вводят внутривенно.

Карбоцистеин обладает сходными свойствами; назначают внутрь.

Муколитическими и отхаркивающими свойствами обладает бромгексин. Препарат стимулирует клетки бронхиальных желез и снижает вязкость мокроты. Назначают внутрь в таблетках или растворах при бронхитах с трудноотделяемой мокротой, при бронхоэктазах; в тяжелых случаях вводят внутривенно.

Амброксол - активный метаболит бромгексина; назначают внутрь.

Кроме того, при бронхоэктатической болезни ингаляционно применяют препараты протеолитических ферментов - трипсин, химотрипсин, Дезоксирибонуклеазу♠.

13.4. Вещества, применяемые при бронхиальной астме

Бронхиальная астма - хроническое инфекционно-аллергическое воспалительное заболевание, которое приводит к разрушению эпителия дыхательных путей. В развитии заболевания существенную роль играют аутоиммунные и аллергические процессы. Характерным проявлением бронхиальной астмы являются приступы удушья (характерна экспираторная одышка), вызываемые спазмом бронхов.

Для купирования приступов бронхиальной астмы ингаляционно применяют β_2-адреномиметики короткого действия (около 6 ч) сальбутамол и фенотерол, а также эпинефрин (Адреналин♠) и эфедрин, которые вводят подкожно. Бронхорасширяющее действие оказывают м-холиноблокаторы, из которых ингаляционно применяют ипратропия бромид и более эффективный блокатор $м_3$-холинорецепторов бронхов - тиотропия бромид.

Эффективным средством для купирования приступов бронхиальной астмы является аминофиллин(Эуфиллин*), действующее начало которого (теофиллин) оказывает миотропное спазмолитическое действие. Препарат вводят внутримышечно или внутривенно.

Для профилактики приступов бронхиальной астмы рекомендуют β_2-адреномиметики длительного действия (около 12 ч) - кленбутерол, салметерол, формотерол, а также аминофиллин в таблетках и м-холиноблокаторы.

Профилактически применяют в виде ингаляций недокромил, который препятствует вызванной IgE дегрануляции тучных клеток.

Для систематической профилактики приступов бронхиальной астмы внутрь назначают блокаторы лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст и монтелукаст), а также блокатор синтеза лейкотриенов зилеутон.С целью уменьшения содержания циркулирующего в крови IgE используют препарат моноклональных антител к IgE омализумаб, который связывается непосредственно в крови с циркулирующими антителами.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Глава 14. Средства, применяемые при сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность - ослабление сокращений сердца, уменьшение сердечного выброса, приводящее к ухудшению кровоснабжения органов и тканей и нарушению их функций.

Причинами развития сердечной недостаточности могут быть чрезмерная нагрузка на сердце (например, при клапанных пороках сердца, гипертонической болезни), а также воспалительные и метаболические поражения миокарда.

При сердечной недостаточности сердце не в состоянии перекачивать всю кровь, которая к нему поступает. Это ведет к застою крови в органах и тканях и развитию отеков. Из-за повышения венозного давления возникает рефлекторная тахикардия.

Различают острую и хроническую сердечную недостаточность. Острая сердечная недостаточность - тяжелое нарушение кровообращения с возможным отеком легких, которое требует быстрого терапевтического вмешательства. Хроническая сердечная недостаточность может продолжаться годами, периодически проявляясь признаками острой недостаточности.

Для лечения сердечной недостаточности используют:

1) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину;

2) диуретики;

3) β-адреноблокаторы;

4) кардиотонические средства.

14.1. Средства, влияющие на активность ренин-ангиотензиновой системы

При развитии сердечной недостаточности ухудшается кровоснабжение органов и тканей. Компенсаторно активируются симпатическая нервная система и система ренин-ангиотензин. Повышается тонус артериальных и венозных сосудов, и в связи с этим еще больше увеличивается нагрузка на сердце. Постоянная чрезмерная нагрузка на сердце ведет к нарушению биохимических процессов в миокарде и снижению его сократимости.

В этих условиях оказываются полезными вещества, уменьшающие чрезмерную нагрузку на сердце, - сосудорасширяющие средства, средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы.

Для систематического лечения хронической сердечной недостаточности применяют ингибиторы АПФ -эналаприл, лизиноприл и др. Блокируя образование ангиотензина II, эти препараты расширяют артериальные и венозные сосуды, уменьшают стимулирующее влияние ангиотензина II на симпатическую нервную систему и продукцию альдостерона. Снижение чрезмерной нагрузки на сердце способствует повышению сократимости сердца и уменьшению явлений сердечной недостаточности.

Сходные эффекты оказывают блокаторы рецепторов ангиотензина II - лозартан, валсартан и др. Эти препараты также применяют при хронической сердечной недостаточности.

При острой сердечной недостаточности внутривенно капельно вводят высокоэффективные сосудорасширяющие вещества - нитропруссид натрия, нитроглицерин.

14.2. Диуретики

Сердечная недостаточность обычно сопровождается застойными явлениями, отеками, увеличением объема плазмы крови, что также создает дополнительную нагрузку на сердце. Для уменьшения этих явлений при сердечной недостаточности применяют диуретики, в частности гидрохлоротиазид и фуросемид.

14.3. Кардиотонические средства

Кардиотонические средства усиливают сокращения сердца. Кардиотоническими свойствами обладают сердечные гликозиды, β-адреномиметики, ингибиторы фосфодиэстеразы III.

Сердечные гликозиды - вещества растительного происхождения; выделены из наперстянки, строфанта, ландыша и ряда других растений.

В настоящее время наиболее употребительны препараты гликозидов наперстянки - дигоксин и дигитоксин. Реже используют уабаин (Строфантин-Г♠; выделен из африканской лианы - строфанта) и ландыша листьев гликозид (Коргликон*; содержит гликозиды ландыша).

Сердечные гликозиды, действуя на сердце:

1) усиливают сокращения;

2) урежают сокращения;

3) затрудняют атриовентрикулярную проводимость;

4) повышают автоматизм волокон Пуркинье.

Усиление сокращений сердца (положительное инотропное действие) связано с тем, что сердечные гликозиды ингибируют Na+, K^+-АТФазу - фермент мембраны кардиомиоцитов, который способствует транспорту ионов Na+ из клетки и ионов К+ в клетку. В результате при действии сердечных гликозидов содержание Na^+ в кардиомиоцитах повышается, а содержание K^+ снижается.

Повышение содержания в клетке ионов Na^+ препятствует выходу из клетки ионов Ca^{2+} (в норме существует обмен внеклеточного Na+ на внутриклеточный Ca^{2+} в соотношении 3:1). Уровень Ca^{2+} в цитоплазме повышается; ионы Ca^{2+} связываются с тропонинтропомиозиновым комплексом и препятствуют его тормозному влиянию на взаимодействие актина и миозина.

Урежение сокращений сердца (отрицательное хронотропное действие) связано с тем, что при действии сердечных гликозидов повышается тонус вагуса, который оказывает тормозное влияние на автоматизм синоатриального узла.

С повышением тонуса вагуса связывают и затруднение атриовентрикулярной проводимости (отрицательное дромотропное действие).

Повышение автоматизма волокон Пуркинье объясняют увеличением уровня внутриклеточного Ca^{2+} и снижением концентрации K^+ в цитоплазме кардиомиоцитов.

При сердечной недостаточности сердечные гликозиды усиливают сокращения сердца и делают их более редкими (устраняют тахикардию). Ударный объем и сердечный выброс при этом увеличиваются, улучшается кровоснабжение органов и тканей, устраняются отеки.

Препараты сердечных гликозидов различают по путям введения, активности, скорости и длительности действия.

Дигитоксин назначают внутрь; действует через 2-3 ч; максимальный эффект отмечается через 8-12 ч; общая продолжительность

действия около 2 нед. При повторных назначениях препарата может происходить его материальная кумуляция.

Дигоксин в 1,5 раза активнее дигитоксина. При назначении внутрь действует через 1-2 ч; максимум действия - через 5-8 ч; общая продолжительность действия составляет 2-4 дня.

Дигитоксин и дигоксин применяют при хронической сердечной недостаточности и суправентрикулярных тахиаритмиях.

Уабаин (Строфантин-Г♠) и ландыша листьев гликозид (Коргликон*) превосходят по активности препараты наперстянки. Однако при назначении внутрь они неэффективны. Иногда их применяют при острой сердечной недостаточности; вводят внутривенно медленно в растворе декстрозы (Глюкозы*).

Токсическое действие сердечных гликозидов проявляется относительно часто, так как терапевтическая широта препаратов мала. При передозировке сердечных гликозидов возможны тошнота, рвота, нарушения зрения, экстрасистолия, атриовентрикулярный блок. Указанные эффекты более выражены на фоне гипокалиемии и гипомагниемии, а также при повышении уровня кальция.

Для устранения токсических эффектов сердечных гликозидов применяют препараты калия и магния (калия хлорид, калия и магния аспарагинат (Панангин*, Аспаркам*), динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (Na_2ЭДТА; связывает ионы Ca^{2}+), димеркаптопропансульфонат натрия (Унитиол♠; препятствует действию сердечных гликозидов на Na^+, K^+-АТФазу).

Вещества, стимулирующие β-адренорецепторы сердца. Добутамин - β_1-адреномиметик. При стимуляции β_1-адренорецепторов активируется аденилатциклаза, которая способствует образованию циклического аденозинмонофосфата. При участии последнего активируется протеинкиназа и происходит фосфорилирование кальциевых каналов в мембране кардиомиоцитов. Поступление ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты ведет к их сокращению.

Добутамин усиливает и в меньшей степени учащает сокращения сердца. Применяют при острой сердечной недостаточности. Вводят внутривенно.

В качестве кардиотонического средства при острой сердечной недостаточности применяют также дофамин♠,который обладает β_1-адреномиметическими свойствами. Препарат вводят внутривенно.

Действуя на дофаминовые рецепторы, дофамин♠ расширяет периферические сосуды, в частности сосуды почек.

Выраженное кардиотоническое действие оказывает эпинефрин (Адреналин♠). Однако при застойной сердечной недостаточности эпинефрин (Адреналин♠) малопригоден, так как вызывает выраженную тахикардию и значительно повышает потребление сердцем кислорода.

Ингибиторы фосфодиэстеразы III (милринон) блокируют превращение циклического аденозинмонофосфата в аденозинмонофосфат, которое происходит в сердце под влиянием фосфодиэстеразы III; уровень циклического аденозинмонофосфата повышается; это ведет к усилению сокращений сердца.

Новая группа негликозидных кардиотоников - сенситайзеры кальция включает левосимендан.

Глава 15. Противоаритмические средства

Противоаритмические средства - лекарственные средства, применяемые при нарушениях ритма (аритмиях) сокращений сердца: экстрасистолии, тахиаритмиях (пароксизмальной тахикардии, мерцательной аритмии), блокадах сердца.

Экстрасистолия - появление экстрасистол, т.е. добавочных (внеочередных) сокращений миокарда предсердий или желудочков.

Пароксизмальная тахикардия - приступы частых (160-220 в минуту) сокращений сердца. Пароксизмальная тахикардия может быть желудочковой (вентрикулярной) и наджелудочковой (суправентрикулярной).

Мерцательная аритмия - беспорядочные несинхронные сокращения отдельных пучков мышечных волокон сердца с частотой 450-600 в минуту. Отдел сердца, в котором возникает мерцательная аритмия, практически не функционирует, поэтому мерцание (фибрилляция) желудочков равнозначна остановке сердца.

При мерцательной аритмии предсердий желудочки могут сокращаться в нормальном ритме (нормосистолическая форма мерцательной аритмии) или часто, неритмично, с нарушением кровообращения (тахиаритмическая форма мерцательной аритмии). Различают постоянную и пароксизмальную (приступообразную) формы мерцательной аритмии.

Блокады сердца - частичное или полное нарушение проведения по волокнам проводящей системы сердца. Чаще всего встречается атриовентрикулярный (предсердно-желудочковый) блок, реже - синоатриальный блок, блок ножек пучка Гиса и др.

При полном атриовентрикулярном блоке желудочки начинают сокращаться в собственном, очень редком ритме (около 30 в минуту), недостаточном для нормального кровообращения.

15.1. Средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии

Выделяют 4 основных класса противоаритмических средств:

- I - блокаторы натриевых каналов;
- II - β-адреноблокаторы;
- III - средства, увеличивающие длительность потенциала действия;
- IV - блокаторы кальциевых каналов.

Кроме того, в качестве противоаритмических средств применяют:

• препараты калия;
• сердечные гликозиды;
• аденозин.

15.1.1. Блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)

Блокаторы натриевых каналов делят на 3 подгруппы: IA, IB, IC

Препараты подгруппы IA: хинидин, прокаинамид.

Хинидин - правовращающий изомер хинина. Блокирует натриевые каналы волокон Пуркинье (волокна проводящей системы в желудочках сердца), мышечных волокон сердца и поэтому замедляет процессы деполяризации. В связи с замедлением деполяризации снижаются возбудимость и проводимость, а у волокон Пуркинье также и автоматизм.

Хинидин блокирует калиевые каналы. При этом замедляется реполяризация, увеличивается длительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период (период невозбудимости волокон).

Хинидин умеренно угнетает атриовентрикулярную проводимость и мало влияет на синоатриальный узел, в котором деполяризация определяется активацией кальциевых каналов.

Хинидин ослабляет сокращения миокарда, расширяет периферические сосуды (α-адреноблокирующее действие) и в связи с этим умеренно снижает артериальное давление.

Хинидин назначают внутрь при постоянной и пароксизмальной формах мерцательной аритмии предсердий, пароксизмальной тахикардии, экстрасистолии.

Побочные эффекты хинидина: тошнота, рвота, головокружение, нарушения слуха, зрения, артериальная гипотензия и др. Хинидин, как и многие другие противоаритмические средства, у части больных (в среднем у 5%) может вызывать сердечные аритмии (аритмогенное действие).

Прокаинамид (Новокаинамид♠) в отличие от хинидина меньше влияет на сократимость миокарда, не обладает α-адреноблокирующими свойствами.

Прокаинамид применяют при желудочковых и наджелудочковых тахиаритмиях, экстрасистолии. Препарат назначают не только внутрь, но и парентерально (внутримышечно, внутривенно). Внутривенное введение показано при необходимости быстрого противоаритмического действия. Прокаинамид может снижать артериальное давление за счет ганглиоблокирующих свойств.

Препараты подгруппы IB: лидокаин, фенитоин. Данные средства в отличие от препаратов группы IA меньше влияют на проводимость, не блокируют калиевые каналы, не увеличивают, а уменьшают длительность потенциала действия (соответственно уменьшается эффективный рефрактерный период).

Лидокаин (Ксикаин♠) - местный анестетик и одновременно эффективное противоаритмическое средство. В терапевтических дозах мало влияет на сократимость миокарда, артериальное давление, атриовентрикулярную проводимость. Эффективен только при желудочковых аритмиях (тахиаритмии, экстрасистолия). Препарат вводят внутривенно, обычно капельным способом. Лидокаин является препаратом выбора при желудочковых аритмиях, связанных с инфарктом миокарда.

Фенитоин (Дифенин♠) - противоэпилептическое средство, которое обладает также противоаритмическими свойствами, сходными со свойствами лидокаина. Фенитоин особенно эффективен при аритмиях, вызванных сердечными гликозидами.

Препараты подгруппы IC (пропафенон) выраженно угнетают проводимость, мало влияя на длительность потенциала действия. Высокоэффективны при желудочковых экстрасистолах, а также при желудочковых и наджелудочковых тахиаритмиях. Однако обладают выраженными аритмогенными свойствами (могут вызывать аритмии у 10-15% больных).

15.1.2. β-Адреноблокаторы

Из β-адреноблокаторов в качестве противоаритмических средств используют препараты неизбирательного действия (пропранолол и др.) и кардиоселективные β-адреноблокаторы (метопролол, атенолол и др.).

β-Адреноблокаторы, блокируя β_1-адренорецепторы, устраняют стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце (рис. 10) и в связи с этим снижают:

1) автоматизм синоатриального узла;

2) автоматизм и проводимость атриовентрикулярного узла;

3) автоматизм волокон Пуркинье.

Применяют β-адреноблокаторы в основном при наджелудочковых тахиаритмиях и экстрасистолии. Кроме того, эти препараты могут быть эффективны при желудочковых экстрасистолах, связанных с повышением автоматизма.

Побочные эффекты β-адреноблокаторов: снижение частоты и силы сокращений сердца, затруднение атриовентрикулярной про-

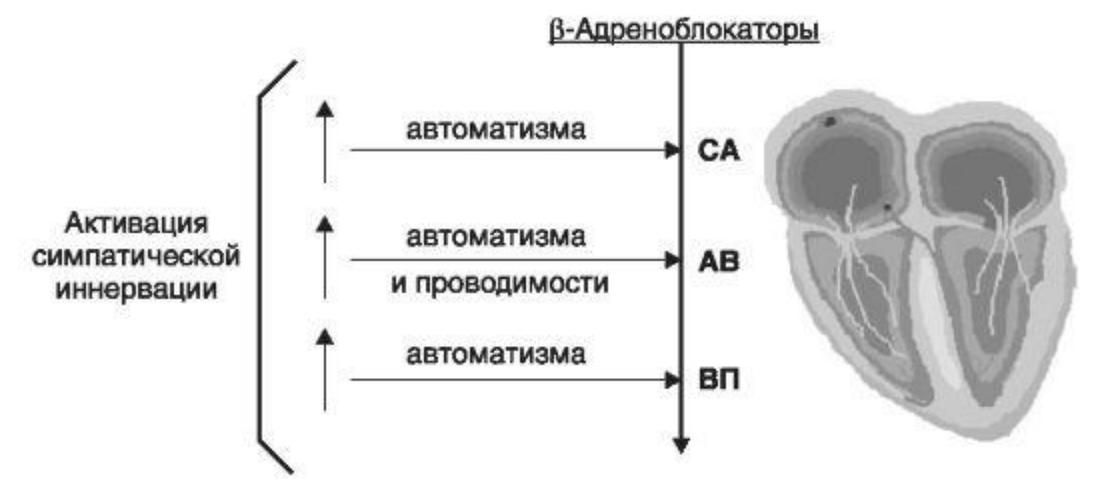


Рис. 10. Механизм противоаритмического действия β-адреноблокаторов: СА - синоатриальный узел; АВ - атриовентрикулярный узел; ВП - волокна Пуркинье

водимости, повышение тонуса бронхов и периферических сосудов, повышенная утомляемость.

15.1.3. Средства, увеличивающие длительность потенциала действия (средства, замедляющие реполяризацию); блокаторы калиевых каналов

К препаратам этой группы относят амиодарон, соталол, бретилия тозилат.

Амиодарон (Кордарон*) - противоаритмическое средство, высокоэффективное практически при всех формах тахиаритмий и экстрасистолии. Препарат назначают внутрь, реже внутривенно.

Амиодарон блокирует калиевые каналы и замедляет реполяризацию в волокнах проводящей системы сердца и в волокнах рабочего миокарда. В связи с этим увеличиваются длительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период.

Кроме того, амиодарон оказывает некоторое угнетающее влияние на натриевые и кальциевые каналы, а также обладает неконкурентными β-адреноблокирующими свойствами.

Амиодарон уменьшает потребность сердца в кислороде, расширяет коронарные сосуды и в связи с этим эффективен при стенокардии.

Побочные эффекты амиодарона: брадикардия, снижение сократимости миокарда, затруднение атриовентрикулярной проводимости, тремор, атаксия, парестезии, нарушения функции щитовидной железы, фиброзные изменения в легких, повышение тонуса бронхов, нарушения функции печени, отложения липофусцина в роговице глаз, в коже (окрашивание кожи в серо-голубой цвет), фотосенсибилизация кожи и др.

Соталол - β-адреноблокатор и блокатор калиевых каналов, который увеличивает длительность потенциала действия. Применяют при желудочковых и наджелудочковых тахиаритмиях и экстрасистолии.

Бретилия тозилат (Орнид♠) увеличивает длительность потенциала действия в основном в кардиомиоцитах желудочков; применяют при желудочковых тахиаритмиях (можно вводить внутривенно для купирования аритмий).

Блокаторы калиевых каналов (Нибентан♠) эффективны при наджелудочковых аритмиях. Вводятся внутривенно для купирования пароксизмов наджелудочковых аритмий.

15.1.4. Блокаторы кальциевых каналов

В клеточных мембранах различают рецепторзависимые кальциевые каналы (связаны со специфическими рецепторами) и потенциалзависимые кальциевые каналы, которые

открываются при распространении по клеточной мембране потенциала действия (при деполяризации клеточной мембраны). Блокаторы кальциевых каналов блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы.

Различают несколько типов потенциалзависимых кальциевых каналов: L-, T-, N-типы и др. Применяемые в медицине блокаторы кальциевых каналов блокируют в основном кальциевые каналы L-типа.

Кальциевые каналы L-типа имеют наибольшее функциональное значение для сердца и артериальных сосудов, поэтому блокаторы кальциевых каналов действуют в основном на сердце и артериальные сосуды. Кроме того, препараты этой группы оказывают слабое бронхолитическое, токолитическое, антиагрегантное и противоатеросклеротическое действие.

По химической структуре среди блокаторов кальциевых каналов выделяют:

1) *фенилалкиламины* - верапамил;

2) *бензотиазепины* - дилтиазем;

3) *дигидропиридины* - нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.;

4) *дифенилпиперазины* - циннаризин.

В качестве противоаритмических средств применяют фенилалкиламины, главным образом верапамил и (реже) дилтиазем. Дигидропиридины и дифенилпиперазины в качестве противоаритмических средств не применяют.

В синоатриальном и атриовентрикулярном узлах (но не в волокнах Пуркинье) процессы деполяризации (фазы 0 и 4 потенциала действия) определяются входом ионов кальция. Поэтому верапамил действует в основном на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы и не оказывает существенного влияния на волокна Пуркинье.

Верапамил снижает автоматизм синоатриального узла и поэтому урежает сокращения сердца. Препарат затрудняет атриовентрикулярную проводимость.

Верапамил ослабляет сокращения сердца, расширяет коронарные и периферические артериальные сосуды - артериальное давление снижается.

Применяют верапамил при наджелудочковых тахиаритмиях и экстрасистолии.

Побочные эффекты верапамила: ослабление и урежение сокращений сердца, затруднение атриовентрикулярной проводимости, артериальная гипотензия, констипация.

15.1.5. Препараты калия

Соединения калия оказывают на сердце угнетающее влияние: снижают автоматизм, проводимость, сократимость.

Препараты калия применяют в основном при тахиаритмиях и экстрасистолии, связанных с недостатком калия (например, при действии мочегонных средств, сердечных гликозидов).

Растворы калия хлорида вводят внутривенно, реже внутрь (оказывает раздражающее действие). Калия и магния аспарагинат (Панангин♠, Аспаркам♠) не обладает раздражающими свойствами. Эти препараты назначают внутрь и внутривенно.

15.1.6. Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды затрудняют атриовентрикулярную проводимость и таким образом препятствуют поступлению избыточного количества импульсов от предсердий к желудочкам сердца.

Препараты сердечных гликозидов, главным образом дигоксин, применяют при наджелудочковых тахиаритмиях (мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии). Эти препараты не устраняют аритмии в предсердиях, но за счет затруднения атриовентрикулярной проводимости урежают (нормализуют) сокращения желудочков. В частности, сердечные гликозиды переводят тахиаритмическую форму мерцательной аритмии в нормосистолическую.

15.1.7. Аденозин

Аденозин вводят внутривенно (быстро) для купирования наджелудочковой пароксизмальной тахикардии. Действие аденозина связано в основном с затруднением атриовентрикулярной проводимости. Продолжительность действия препарата составляет около 1 мин.

Глава 16. Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения

Коронарными сосудами называют кровеносные сосуды сердца. По этим сосудам к тканям сердца с кровью поступают питательные вещества и кислород. Недостаточность коронарного кровообращения проявляется в виде ишемической болезни сердца, основными формами которой являются стенокардия и инфаркт миокарда.

16.1. Средства, применяемые при стенокардии (антиангинальные средства)

Стенокардия *(angina pectoris)* проявляется обычно приступами сильных болей за грудиной с иррадиацией болей в левую руку, левую лопатку. Приступ стенокардии может прекратиться самостоятельно без всяких последствий, но может привести к развитию инфаркта миокарда. Поэтому каждый приступ стенокардии необходимо как можно быстрее (в считанные минуты) прекращать (купировать). Более целесообразно предупреждать приступы стенокардии.

Приступы стенокардии связаны с кислородной недостаточностью. Причины кислородной недостаточности могут быть различными.

При *вазоспастической стенокардии* (стенокардия Принцметала, вариантная стенокардия), которая встречается относительно редко у лиц среднего возраста без выраженного атеросклероза коронарных сосудов, кислородная недостаточность связана со спазмом коронарных артерий. В этом случае применяют коронарорасширяющие вещества. Препаратами выбора считают блокаторы кальциевых каналов.

Значительно чаще встречается *стенокардия напряжения* (стабильная стенокардия, классическая стенокардия), обычно у пожилых людей с выраженным атеросклерозом коронарных сосудов. Приступы стенокардии закономерно возникают при физическом и эмоциональном напряжении, так как при этом повышается потребность сердца в кислороде, а в связи с атеросклерозом коронарных сосудов необходимая доставка кислорода обеспечена быть не может. В этом случае эффективны препараты, снижающие потребность сердца в кислороде (например, β-адреноблокаторы). Коронарорасширяющие средства при стенокардии напряжения могут ухудшать состояние больного за счет расширения мелких относительно здоровых сосудов сердца и перераспределения крови в относительно здоровые участки миокарда (синдром обкрадывания). Наиболее тяжелая форма стенокардии - *стенокардия покоя* (нестабильная стенокардия) - часто связана с образованием тромба в коронарных сосудах. Поэтому для профилактики приступов

наряду с другими препаратами применяют антиагреганты (в частности ацетилсалициловую кислоту) и антикоагулянты.

16.1.1. Средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду

Доставку кислорода к миокарду увеличивают коронарорасширяющие средства. Эти препараты могут быть эффективны при вазоспастической стенокардии.

Из коронарорасширяющих средств при вазоспастической стенокардии используют в основном блокаторы кальциевых каналов - нифедипин, верапамил и др. Другие коронарорасширяющие средства - дипиридамол, папаверин, дротаверин (Но-шпа*), карбокромен - применяют редко (дипиридамол используют как антиагрегант).

К коронарорасширяющим средствам рефлекторного действия относят 25-30% левоментола раствор в ментил изовалерате (Валидол*). Препарат в капсулах или таблетках назначают под язык для купирования приступов стенокардии. Ментол раздражает рецепторы подъязычной области; при этом возможно рефлекторное расширение коронарных сосудов. Действие препарата слабое и непостоянное. За счет отвлекающего эффекта и суггестии он может уменьшить боль, не устраняя ишемию миокарда.

16.1.2. Средства, уменьшающие потребность сердца в кислороде

Эту группу антиангинальных средств представляют в основном β-адреноблокаторы - пропранолол, метопролол, атенолол и др. Ослабляя и урежая сокращения сердца, эти вещества снижают потребность сердца в кислороде. β-Адреноблокаторы применяют при стенокардии

напряжения. При вазоспастической стенокардии β-адреноблокаторы могут ухудшать состояние больных.

16.1.3. Средства, уменьшающие потребность сердца в кислороде и увеличивающие доставку кислорода

Данную группу средств делят на:

1) органические нитраты:

а) препараты нитроглицерина;

б) органические нитраты длительного действия;

2) блокаторы кальциевых каналов.

16.1.3.1. Препараты нитроглицерина

Нитроглицерин (глицерина тринитрат) - бесцветная густая жидкость, обладающая сильными взрывчатыми свойствами. Препараты нитроглицерина, применяемые в медицинской практике, не являются взрывоопасными.

Препараты нитроглицерина высокоэффективны при любых формах стенокардии.

Для купирования приступов стенокардии применяют:

1) капсулы с 1% масляным раствором нитроглицерина (содержат 0,0005 или 0,001 нитроглицерина);

2) таблетки нитроглицерина по 0,0005;

3) дозированный спрей (1 доза - 0,0004 нитроглицерина);

4) 1% спиртовой раствор нитроглицерина (по 1-2 капли на кусочке сахара).

Указанные препараты применяют сублингвально (под язык). Нитроглицерин быстро всасывается через слизистую оболочку ротовой полости и оказывает резорбтивное действие, которое развивается через 1-2 мин и продолжается около 30 мин.

Препараты нитроглицерина для купирования приступов стенокардии следует принимать в положении сидя (в положении лежа препараты менее эффективны, а при вставании могут вызывать ортостатическую гипотензию; в положении стоя нитроглицерин может вызывать головокружение).

Для предупреждения приступов стенокардии применяют таблетки с более высоким содержанием нитроглицерина, в частности таблетки Сустак форте*, Нитронг форте* (содержат соответственно 0,0064 и 0,0065 нитроглицерина) и др. Эти таблетки назначают внутрь; действие нитроглицерина начинается через 10 мин и продолжается в среднем 6 ч.

Кроме того, применяют специальный пластырь (трансдермальная терапевтическая система), который наклеивают на здоровый участок кожи (обычно в области сердца) на 10-12 ч; 1 $см^2$ пластыря выделяет в сутки 0,0005 нитроглицерина, который всасывается через кожу и начинает действовать в среднем через 30 мин.

Реже применяют дозированную 2% мазь нитроглицерина.

Для купирования и профилактики приступов стенокардии используют Тринитролонг* - полимерные пластинки, содержащие 0,001 или 0,002 нитроглицерина. Эти пластинки больной приклеивает к десне; действие начинается через 2 мин и продолжается около 4 ч.

Для внутривенного капельного введения выпускают растворы нитроглицерина в ампулах.

Механизм действия. Нитроглицерин расширяет кровеносные сосуды, в основном венозные, меньше артериальные. Сосудорасширяющее действие нитроглицерина связано с тем, что при его метаболизме высвобождается NO, который идентичен эндотелиальному релаксирующему фактору. NO активирует гуанилатциклазу. Образующийся циклический гуанозинмонофосфат стимулирует протеинкиназу. При этом снижается активность фосфоламбана, ингибирующего Ca^{2+}-АТФазу саркоплазматического

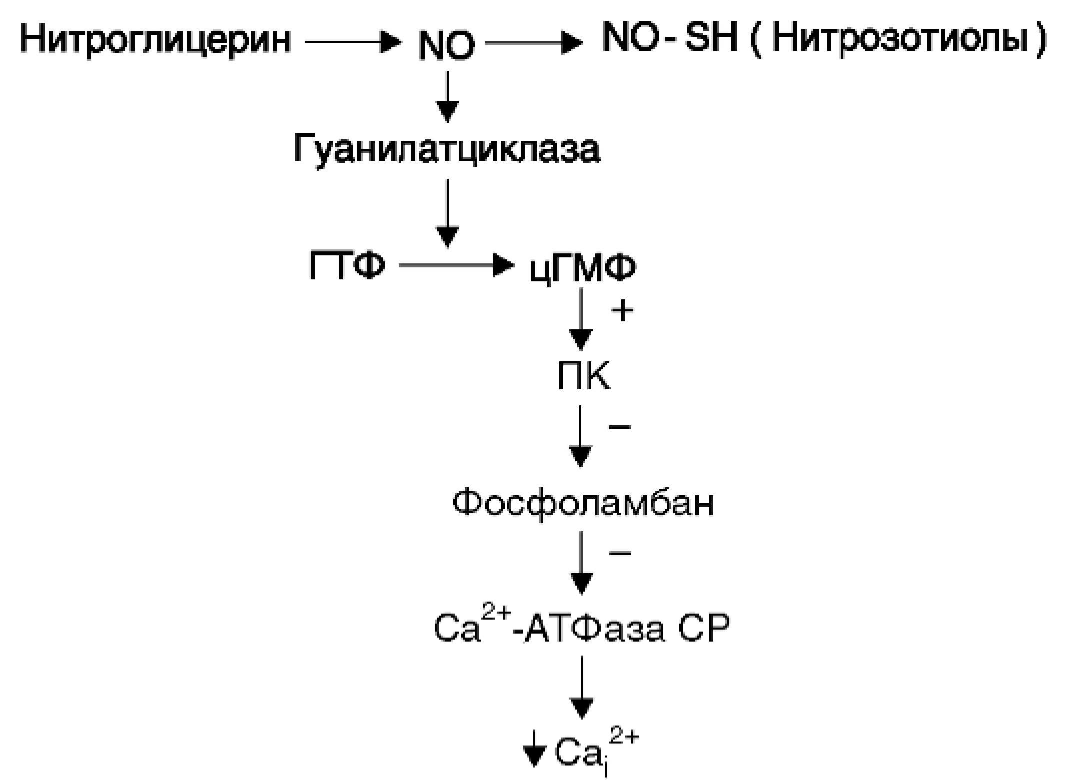


Рис. 11. Механизм сосудорасширяющего действия нитроглицерина: ПК - протеинкиназа. Ca^{2+}-АТФаза транспортирует Ca^{2+} из цитоплазмы в саркоплазматический ретикулум (СР)

ретикулума, что в конечном итоге ведет к снижению уровня Ca^{2+} в цитоплазме и расслаблению гладких мышц сосудов (рис. 11).

Антиангинальное действие нитроглицерина объясняют следующим образом (рис. 12).

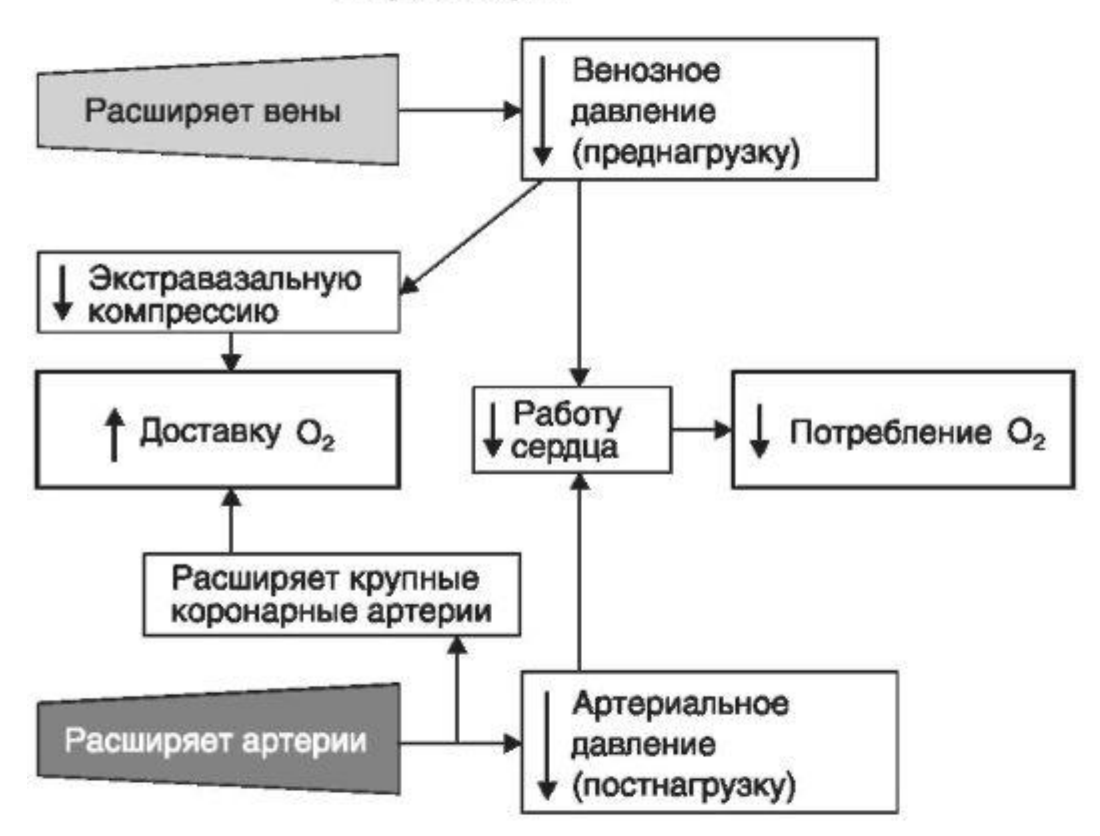


Рис. 12. Механизм антиангинального действия нитроглицерина. Пояснение в тексте

1. Нитроглицерин расширяет венозные сосуды и снижает венозное давление - снижается приток венозной крови к сердцу (уменьшается преднагрузка на сердце). Вследствие этого снижается работа сердца, уменьшается потребность сердца в кислороде.

2. Нитроглицерин расширяет артериальные сосуды и снижает артериальное давление - снижается постнагрузка на сердце, уменьшается работа сердца, снижается потребность сердца в кислороде.

3. Нитроглицерин расширяет крупные коронарные сосуды и улучшает коллатеральное кровообращение (увеличивает доставку кислорода).

Помимо стенокардии, нитроглицерин применяют (вводят внутривенно) при остром инфаркте миокарда, острой сердечной недостаточности.

Побочные эффекты нитроглицерина связаны с его сосудорасширяющим действием. Так, при приеме нитроглицерина под язык возможны покраснение лица, ощущение жара. Из-за расширения и пульсации сосудов головного мозга может возникнуть головная боль, иногда очень сильная. Снижение артериального давления может сопровождаться головокружением, шумом в ушах. При передозировке нитроглицерина возможны сосудистый коллапс (резкое падение артериального давления) и обморок.

При систематическом применении нитроглицерина к нему быстро развивается привыкание; в первую очередь уменьшаются побочные эффекты, в частности головная боль.

Нельзя резко прекращать прием нитроглицерина: может развиться синдром отмены - приступы стенокардии, инфаркт миокарда.

16.1.3.2. Органические нитраты длительного действия

Изосорбида динитрат (Нитросорбид♣) сходен по строению и действию с нитроглицерином. При назначении внутрь (биодоступность 50%) действует 4-6 ч. Менее, чем нитроглицерин, влияет на артериальное давление, реже вызывает головную боль. При сублингвальном применении действие развивается через 3-4 мин. Существуют лекарственные формы изосорбида динитрата для внутривенного и накожного применения.

Изосорбида мононитрат - препарат активного метаболита изосорбида динитрата. Биодоступность - около 100%; длительность действия - до 12 ч.

Органические нитраты длительного действия применяют в основном для профилактики приступов стенокардии.

16.1.3.3. Блокаторы кальциевых каналов

Из препаратов этой группы уменьшают потребность сердца в кислороде и увеличивают доставку кислорода к миокарду верапамил и другие производные фенилалкиламина.

Верапамил ослабляет и урежает сокращения сердца и расширяет коронарные сосуды (рис. 13, 14). Применяют в основном при вазоспастической стенокардии.

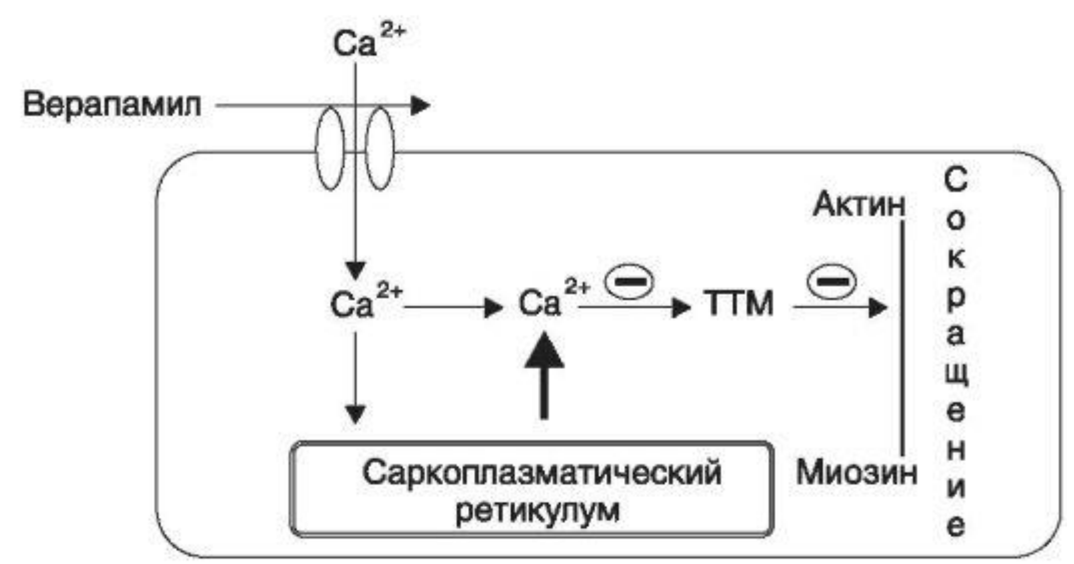


Рис. 13. Механизм отрицательного инотропного действия верапамила. Верапамил блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы и снижает содержание $Ca^{2}+$ в цитоплазме.

Уменьшается связывание $Ca^{2}+$ с тропонином С и облегчается тормозное влияние тропонин-тропомиозина (ТТМ) на взаимодействие актина и миозина

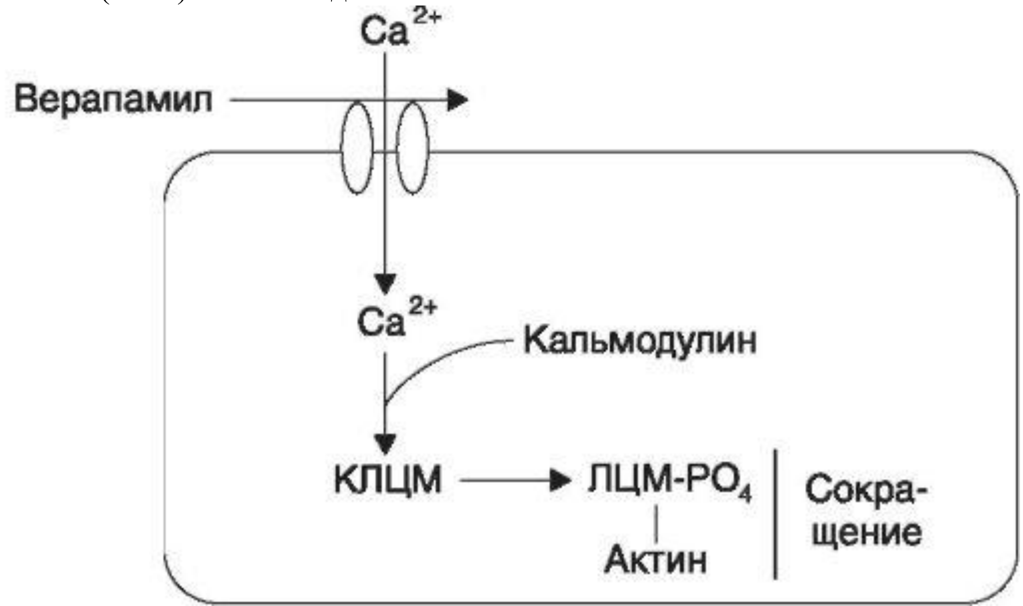


Рис. 14. Влияние верапамила на гладкомышечные волокна артериол. Верапамил блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы и снижает содержание Ca^{2+} в цитоплазме. Недостаток Ca^{2+} препятствует активации киназы легких цепей миозина (КЛЦМ) и фосфорилированию легких цепей миозина (ЛЦМ)

16.2. Средства, применяемые при инфаркте миокарда

Инфаркт миокарда, как правило, сопровождается очень сильными болями в области сердца, сердечными аритмиями, ослаблением сокращений сердца, снижением артериального давления. Частой причиной инфаркта миокарда бывает тромбоз коронарных артерий.

При инфаркте миокарда применяют:

1) высокоэффективные обезболивающие средства [морфин и другие наркотические анальгетики, динитрогена оксид (Азота закись♠)];

2) противоаритмические средства (лидокаин);

3) фибринолитики (алтеплаза, стрептокиназа);

4) антикоагулянты [гепарин натрия (Гепарин* и др.)];

5) средства, нормализующие гемодинамику.

Глава 17. Гипотензивные средства

Гипотензивными средствами называют лекарственные вещества, которые снижают артериальное давление. Чаще всего их применяют при артериальной гипертензии, т.е. при повышенном артериальном давлении. Поэтому эту группу веществ называют также антигипертензивными средствами.

Артериальная гипертензия - симптом многих заболеваний. Различают первичную артериальную гипертензию, или гипертоническую болезнь (эссенциальная гипертензия), а также вторичные (симптоматические) гипертензии, например, артериальные гипертензии при заболеваниях почек, феохромоцитоме, гиперальдостеронизме и др.

Артериальная гипертензия способствует развитию атеросклероза кровеносных сосудов, стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушениям зрения, расстройствам функции почек. Резкое повышение артериального давления (гипертензивный криз) может привести к кровоизлиянию в мозг.

При разных заболеваниях причины артериальной гипертензии различны. В начальной стадии гипертонической болезни артериальная гипертензия связана с повышением тонуса симпатической нервной системы, которое ведет к увеличению сердечного выброса и сужению кровеносных сосудов. Повышению артериального давления способствует избыточное

потребление с пищей поваренной соли (NaCl). Повышенное содержание ионов Na^+ в гладких мышцах сосудов ведет к сужению сосудов.

При феохромоцитоме (опухоль мозгового вещества надпочечников) выделяемые опухолью адреналин и норадреналин стимулируют работу сердца, суживают кровеносные сосуды.

При заболеваниях почек (гломерулонефрит, нефротический синдром), при сужении почечных артерий повышение артериального давления связано с активацией системы ренин-ангиотензин. Образующийся ангиотензин II суживает кровеносные сосуды, стимулирует симпатическую систему, увеличивает выделение альдостерона, который повышает реабсорбцию ионов Na^+ в почечных канальцах и таким образом задерживает натрий в организме.

По принципам действия гипотензивные (антигипертензивные) средства делят на:

1) средства, снижающие тонус симпатической нервной системы (нейротропные гипотензивные средства);

2) средства, снижающие активность системы ренин- ангиотензин;

3) блокаторы кальциевых каналов;

4) миотропные гипотензивные средства;

5) диуретики;

6) антагонисты вазопрессина.

17.1. Средства, снижающие тонус симпатической нервной системы

Высшие центры симпатической нервной системы расположены в гипоталамусе. Отсюда возбуждение передается в сосудодвигательный центр в продолговатом мозге и далее к симпатическим центрам спинного мозга (боковые рога серого вещества спинного мозга).

По волокнам периферической симпатической иннервации возбуждение проводится к сердцу и кровеносным сосудам и вызывает усиление и учащение сокращений сердца и сужение кровеносных сосудов. Это ведет к повышению артериального давления.

Снизить артериальное давление можно путем угнетения центров симпатической нервной системы или путем блокады периферической симпатической иннервации. В соответствии с этим нейротропные гипотензивные средства делят на средства центрального и периферического действия.

К *гипотензивным средствам центрального действия* относят клонидин, гуанфацин, метилдопу, моксонидин.

Клонидин (Клофелин♠) стимулирует α_2-адренорецепторы в центре барорецепторного рефлекса в продолговатом мозге (ядра солитарного тракта). При этом возбуждаются центры вагуса, а также через возбуждение тормозных нейронов угнетается сосудодвигательный центр (рис. 15). В результате урежаются и ослабляются сокращения сердца и расширяются кровеносные сосуды - артериальное давление снижается. Частично гипотензивный эффект клонидина связан с активацией имидазолиновых рецепторов (I_1-рецепторы) в продолговатом мозге.

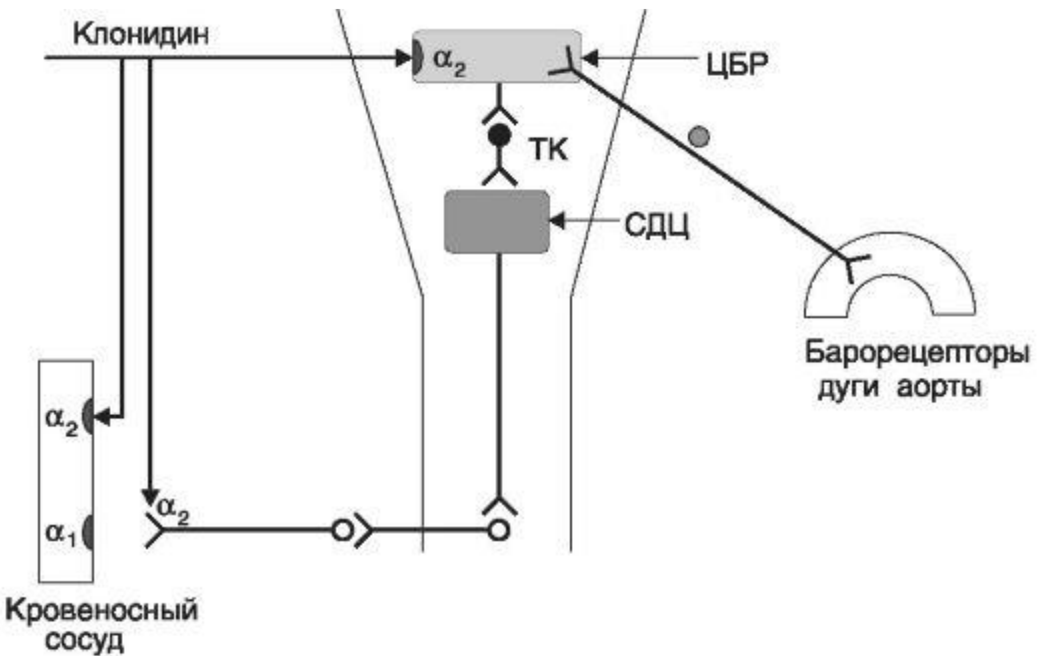


Рис. 15. Механизм влияния клонидина на кровеносные сосуды. Клонидин стимулирует α_2-адренорецепторы центра барорецепторного рефлекса (ЦБР). При этом через тормозные клетки (ТК) угнетается сосудодвигательный центр (СДЦ). Клонидин стимулирует α_2-адренорецепторы на окончаниях адренергических волокон и уменьшает выделение норадреналина. Клонидин стимулирует внесинаптические α_2-адренорецепторы и вначале может вызывать сужение кровеносных сосудов

Клонидин - высокоактивное гипотензивное средство (терапевтическая доза при назначении внутрь - 0,000 075); действует около 12 ч. Однако при систематическом применении может вызывать субъективно неприятный седативный эффект (рассеянность мыслей, невозможность сосредоточиться), сухость во рту, констипацию. При резком прекращении приема препарата развивается выраженный синдром отмены: через 18-25 ч артериальное давление повышается, возможен гипертензивный криз.

Клонидин потенцирует действие этанола (Спирт этиловый♠); одновременное употребление спиртных напитков не рекомендуется.

Применяют клонидин в основном для быстрого снижения артериального давления при гипертензивных кризах. В этом случае клонидин вводят внутривенно в течение 5-7 мин; при быстром введении возможно еще большее повышение артериального давления из-за стимуляции α_2-адренорецепторов сосудов.

Растворы клонидина в виде глазных капель используют при лечении глаукомы (уменьшает продукцию внутриглазной жидкости).

Гуанфацин (Эстулик♠) действует на центральные α_2-адренорецепторы аналогично клонидину. Длительность гипотензивного эффекта составляет около 24 ч. Назначают внутрь для систематического лечения артериальной гипертензии. Синдром отмены выражен меньше, чем у клонидина.

Метилдопа (Допегит♠) назначают внутрь. В организме превращается в метилнорадреналин, который стимулирует α_2-адренорецепторы центра барорецепторного рефлекса. Гипотензивный эффект препарата развивается через 3-4 ч и продолжается около 24 ч.

Побочные эффекты метилдопы: головокружение, слабость, сонливость, депрессия, тошнота, констипация. Возможны явления паркинсонизма, нарушения функции печени, половых функций.

Моксонидин (Цинт♠) стимулирует в продолговатом мозге имидазолиновые I_1-рецепторы и в меньшей степени α_2-адренорецепторы. В результате снижается активность сосудодвигательного центра, уменьшаются сердечный выброс и тонус кровеносных сосудов - артериальное давление снижается.

Препарат назначают внутрь для систематического лечения артериальной гипертензии 1 раз в сутки. В отличие от клонидина при применении моксонидина менее выражены седативный эффект, сухость во рту, констипация, синдром отмены.

Средства, блокирующие периферическую симпатическую иннервацию

Для снижения артериального давления симпатическая иннервация может быть блокирована на уровне симпатических ганглиев, окончаний постганглионарных симпатических (адренергических) волокон, а также на уровне адренорецепторов сердца и кровеносных сосудов. Соответственно применяют ганглиоблокаторы, симпатолитики, адреноблокаторы.

Ганглиоблокаторы гексаметония бензосульфонат (Бензогексоний♠), азаметония бромид блокируют передачу возбуждения в симпатических ганглиях и таким образом уменьшают стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды; происходит ослабление сокращений сердца и расширение артериальных и венозных сосудов - артериальное и венозное давление снижается. Одновременно ганглиоблокаторы блокируют парасимпатические ганглии и таким образом устраняют тормозное влияние блуждающих нервов на сердце - возможна тахикардия.

Для систематического применения ганглиоблокаторы малопригодны из-за побочных эффектов (выраженная ортостатическая гипотензия, нарушение аккомодации, сухость во рту, тахикардия; возможна атония кишечника и мочевого пузыря, нарушение половых функций).

Гексаметония бензосульфонат (Бензогексоний♠) и азаметония бромид (Пентамин♠) действуют 2,5-3 ч; вводят внутримышечно или подкожно при гипертензивных кризах.

Симпатолитики резерпин, гуанетидин (Октадин♠) снижают стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды, уменьшая выделение норадреналина из окончаний симпатических (адренергических) волокон. Отличаются длительностью действия: после прекращения систематического приема препарата гипотензивный эффект может сохраняться до 2 нед. Гуанетидин значительно эффективнее резерпина, однако в связи с выраженными побочными эффектами применяется редко.

α-*Адреноблокаторы* уменьшают стимулирующее влияние симпатической иннервации на кровеносные сосуды (артерии и вены). В связи с расширением сосудов снижается артериальное давление; сокращения сердца рефлекторно учащаются.

α_1-Адреноблокаторы празозин, доксазозин, теразозин назначают внутрь для систематического лечения артериальной гипертензии. Побочные эффекты: головокружение, заложенность носа, умеренная ортостатическая гипотензия.

α_1, α_2-Адреноблокатор фентоламин применяют перед операцией и во время операции удаления феохромоцитомы, а также когда операция невозможна.

β-Адреноблокаторы - одна из наиболее назначаемых групп антигипертензивных средств. При систематическом применении вызывают стойкий гипотензивный эффект, препятствуют резким подъемам артериального давления, практически не вызывают ортостатической гипотензии, обладают, помимо гипотензивных, антиангинальными и противоаритмическими свойствами.

β-Адреноблокаторы ослабляют и урежают сокращения сердца - систолическое артериальное давление снижается. Одновременно β-адреноблокаторы суживают кровеносные сосуды (блок β_2-адренорецепторов). Поэтому при кратковременном применении β-адреноблокаторов среднее артериальное давление снижается обычно незначительно. Однако если β-адреноблокаторы применяют систематически, через 1-2 нед сужение сосудов сменяется их расширением - артериальное давление снижается. Расширение сосудов объясняют тем, что при систематическом применении β-адреноблокаторов в связи с уменьшением сердечного выброса восстанавливается барорецепторный депрессорный рефлекс, который при артериальной гипертензии бывает ослаблен. Кроме того, расширению сосудов способствует уменьшение секреции ренина юкстагломерулярными клетками почек (блок β_1-адренорецепторов).

Для лечения артериальной гипертензии чаще применяют β_1-адреноблокаторы длительного действия -атенолол (действует около 24 ч), бетаксолол (действует до 36 ч), пролонгированную форму метопролола (Беталок Зок♠). Небиволол сочетает

β_1-адреноблокирующую активность и модулирующее влияние на высвобождение эндотелиального релаксирующего фактора.

Побочные эффекты β-адреноблокаторов: брадикардия, сердечная недостаточность, затруднение атриовентрикулярной проводимости, повышение тонуса бронхов и периферических сосудов (менее выражены у β_1-адреноблокаторов), усиление действия гипогликемических средств.

α, *β-Адреноблокаторы* - карведилол (Дилатренд♣) уменьшает сердечный выброс (блок β-адренорецепторов) и тонус периферических сосудов (блок α-адренорецепторов). Препарат применяют внутрь для систематического лечения артериальной гипертензии.

17.2. Средства, снижающие активность системы ренин-ангиотензин

Во многих случаях артериальная гипертензия связана с повышением активности системы ренин-ангиотензин. Юкстагломерулярные клетки (расположены около приводящих артериол почечных клубочков) в ответ на снижение кровоснабжения почек, стимуляцию симпатической иннервации выделяют ренин, способствующий образованию ангиотензина I, из которого под влиянием АПФ образуется ангиотензин II.

Ангиотензин II стимулирует:

- ангиотензиновые AT_1-рецепторы кровеносных сосудов (вызывает сужение сосудов);
- симпатическую иннервацию сердца и сосудов;
- секрецию альдостерона клетками коры надпочечников. Все это способствует повышению артериального давления.

В медицинской практике используют в основном 3 возможности угнетения системы ренин-ангиотензин:

1) угнетение секреции ренина - β-адреноблокаторы;

2) нарушение образования ангиотензина II - ингибиторыАПФ;

3) нарушение действия ангиотензина II - блокаторы AT_1-рецепторов.

17.2.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

АПФ способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II, а также инактивирует брадикинин, который расширяет кровеносные сосуды и раздражает чувствительные рецепторы.

При ингибировании АПФ снижается уровень ангиотензина II и повышается уровень брадикинина. Это ведет к расширению кровеносных сосудов и снижению артериального давления. Частота сокращений сердца при этом мало меняется.

Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл и др.) применяют:

- при артериальной гипертензии;
- при хронической сердечной недостаточности.

При артериальной гипертензии ингибиторы АПФ особенно эффективны, если повышение артериального давления связано с активацией системы ренин-ангиотензин (почечная гипертензия, вазоренальная гипертензия, поздние стадии гипертонической болезни).

При хронической сердечной недостаточности, связанной с чрезмерной нагрузкой на сердце (клапанные пороки сердца, стеноз аорты, гипертоническая болезнь и др.), ингибиторы АПФ, расширяя артериальные и венозные сосуды, снижают соответственно постнагрузку и преднагрузку на сердце. При этом сердце начинает сокращаться более продуктивно - сердечный выброс увеличивается.

Каптоприл (Капотен♣) назначают внутрь. Длительность действия составляет около 6 ч.

Побочные эффекты каптоприла: нарушения вкуса, сухой кашель (действие брадикинина), гиперкалиемия (уменьшение продукции альдостерона), протеинурия (особенно у больных с нарушениями функции почек), кожные высыпания; возможны ангионевротический отек, нейтропения.

Лизиноприл действует 24 ч; назначают 1 раз в сутки.

Эналаприл - пролекарство; хорошо всасывается в ЖКТ и превращается в активный эналаприлат. Длительность действия - 24 ч.

Сходными с эналаприлом свойствами обладают периндоприл (Престариум♣), рамиприл (Тритаце♣),трандолаприл (Гоптен♣) и др.

Побочные эффекты указанных ингибиторов АПФ сходны с побочными эффектами каптоприла.

17.2.2. Блокаторы ангиотензиновых АТ--рецепторов

Препараты этой группы лозартан (Козаар♠), валсартан препятствуют действию ангиотензина II на AT_1-рецепторы сосудов, симпатической иннервации и коры надпочечников. В отличие от ингибиторов АПФ эти препараты не влияют на уровень брадикинина и вызывают меньше побочных эффектов, чем ингибиторыАПФ.

Применяют лозартан и валсартан:

• для систематического лечения артериальной гипертензии;

• при хронической сердечной недостаточности. Препараты назначают внутрь 1 раз в день.

17.3. Блокаторы кальциевых каналов

Вещества этой группы блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа, которые имеют наибольшее функциональное значение для сердца и артериальных сосудов. В связи с этим блокаторы кальциевых каналов действуют в основном на сердце и артериальные сосуды. Кроме того, эти препараты оказывают слабое бронхолитическое, токолитическое, антиагрегантное и противоатеросклеротическое действие.

Производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин, нитрендипин) расширяют артериальные сосуды и снижают артериальное давление; вызывают рефлекторную тахикардию.

Производные фенилалкиламина (верапамил и др.) ослабляют и урежают сокращения сердца и в меньшей степени расширяют артериальные сосуды.

В качестве антигипертензивных средств для систематического применения рекомендуют дигидропиридиновые производные длительного действия- амлодипин (Норваск♠), фелодипин (Плендил♠), лацидипин. Эти препараты действуют 24 ч; их назначают внутрь 1 раз в день.

Для быстрого снижения артериального давления применяют нифедипин (Коринфар♠, Фенигидин♠) сублингвально или внутрь; действие препарата продолжается 6-8 ч.

Побочные эффекты производных дигидропиридина: тошнота, головокружение, рефлекторная тахикардия, отеки лодыжек.

Реже в качестве антигипертензивных средств используют верапамил и другие производные фенилалкиламина. При назначении верапамила ослабляются и урежаются сокращения сердца, умеренно расширяются артериальные сосуды (рис. 16). Это ведет к снижению артериального давления. Кроме того, верапамил оказывает выраженное противоаритмическое и антиангинальное действие.

	Верапамил	Нифедипин
Коронарный кровоток	↑	↑↑
Артериальное давление	↓	↓↓
Частота сокращений сердца	↓	↑
Атриовентрикулярная проводимость	↓	—

Рис. 16. Сравнительная характеристика верапамила и нифедипина. Верапамил оказывает более выраженное влияние на сердце, нифедипин - на артериальные сосуды

Побочные эффекты верапамила: тошнота, головокружение, брадикардия, сердечная недостаточность, затруднение атриовентрикулярной проводимости, отеки лодыжек, констипация.

17.4. Миотропные гипотензивные средства

Миотропными гипотензивными средствами называют вещества, которые оказывают прямое расслабляющее действие на гладкие мышцы кровеносных сосудов; при этом сосуды расширяются, артериальное давление снижается.

К миотропным гипотензивным средствам можно отнести:

- дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов;
- активаторы калиевых каналов;
- препараты с иными механизмами миотропного сосудорасширяющего действия: гидралазин, дигидралазин, нитропруссид натрия, бендазол, магния сульфат.

Активаторы калиевых каналов (миноксидил) избирательно расширяют артериальные сосуды и снижают артериальное давление; частота сокращений сердца рефлекторно повышается.

Расширение артериальных сосудов связано с активацией калиевых каналов в мембранах гладкомышечных клеток артерий. При этом увеличивается выход калия из клеток и развивается гиперполяризация клеточной мембраны. На фоне гиперполяризации затрудняется открытие потенциалзависимых кальциевых каналов, нарушается кальцийзависимое сокращение гладких мышц артерий - артериальное давление снижается.

Из активаторов калиевых каналов применяют в основном миноксидил, никорандил.

К побочным эффектам относятся артериальная гипотензия, головокружение, гиперемия кожи, гипергликемия, изъязвление слизистой оболочки полости рта.

Миотропные гипотензивные средства с иными механизмами действия. Гидралазин (Апрессин♠) избирательно расширяет артериальные сосуды, снижает артериальное давление. При этом возникает рефлекторная тахикардия, активируется система ренин- ангиотензин-альдостерон. Повышенная секреция альдостерона ведет к задержке в организме натрия и воды. Препарат целесообразно комбинировать с веществами, снижающими влияние симпатической иннервации (β-адреноблокаторы, резерпин), и диуретиками.

Дигидралазин сходен по свойствам с гидралазином. В комбинации с резерпином и гидрохлоротиазидом входит в состав таблеток Адельфан-Эзидрекс♠.

Нитропруссид натрия - высокоэффективное гипотензивное средство. Расширяет артериальные и венозные сосуды. Растворы

нитропруссида натрия вводят внутривенно капельно (при одномоментном введении длительность действия около 3 мин).

Препарат применяют при гипертензивных кризах, острой левожелудочковой недостаточности, а также для управляемой гипотензии при хирургических операциях.

Бендазол (Дибазол♠) - спазмолитик миотропного действия. Расширяет кровеносные сосуды, умеренно снижает артериальное давление. Вводят внутривенно при гипертензивных кризах.

Бендазол стимулирует функции спинного мозга и оказывает умеренное иммуностимулирующее действие.

Магния сульфат при внутримышечном или внутривенном введении вызывает выраженный гипотензивный эффект, который связан с миотропным сосудорасширяющим действием, а также с угнетающим влиянием на сосудодвигательный центр и передачу возбуждения в симпатических ганглиях.

Магния сульфат вводят внутримышечно при гипертензивных кризах. Возможно внутривенное введение препарата, однако при этом повышается риск угнетения центра дыхания (наркотическое действие).

В связи с противосудорожными и гипотензивными свойствами магния сульфат применяют при эклампсии (поздний токсикоз беременности), которая сопровождается судорогами и повышением артериального давления.

17.5. Диуретики

При систематическом применении мочегонных средств из групп тиазидов, тиазидоподобных диуретиков, петлевых диуретиков в первые дни снижается объем плазмы

крови, что ведет к уменьшению артериального давления. В дальнейшем объем плазмы крови восстанавливается, а артериальное давление остается сниженным за счет расширения кровеносных сосудов. Сосудорасширяющий эффект диуретиков объясняют выведением из организма ионов Na+. При сниженном содержании натрия в гладких мышцах кровеносных сосудов ускоряется обмен внеклеточных ионов Na+ на внутриклеточные ионы Ca^{2+}. Уменьшение уровня кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток ведет к расслаблению мышц и расширению сосудов.

В качестве антигипертензивных средств диуретики применяют чаще всего в сочетании с другими средствами, снижающими артериальное давление. Для быстрого снижения артериального давления применяютфуросемид (Лазикс♠), для длительного систематического лечения-
гидрохлоротиазид (Дихлотиазид♠,Гипотиазид♠), хлорталидон (Оксодолин♠), индапамид и др.

Глава 18. Диуретики

Диуретики (мочегонные средства) - вещества, которые увеличивают диурез (мочеотделение). Эти лекарственные средства применяют в основном:

1) для уменьшения отеков;

2) для снижения артериального давления при артериальной гипертензии;

3) для выведения токсичных веществ из организма.

Отеки могут развиваться при сердечной недостаточности, заболеваниях почек и ряде других патологических состояний. В большинстве случаев отеки связаны с задержкой в организме натрия. Ионы Na+ осмотически высокоактивны; осмотическое давление в межклеточной жидкости определяется в основном содержанием ионов Na^+. Поэтому для уменьшения отеков нужно прежде всего выводить из организма избыток натрия. Именно так и действуют диуретики, применяемые при отеках.

Артериальная гипертензия также может быть связана с задержкой в организме натрия. При повышении содержания ионов Na^+ в гладких мышцах сосудов тонус гладких мышц повышается (повышается содержание ионов Ca^{2+} в цитоплазме мышечных клеток), сосуды суживаются. Это ведет к повышению артериального давления. Диуретики, применяемые в качестве антигипертензивных средств, выводят из организма избыток натрия.

При отравлении токсичными веществами, которые выводятся почками, для ускоренного выведения этих веществ из организма применяют метод форсированного диуреза. Внутривенно вводят 1-2 л изотонического раствора (водная нагрузка), а затем назначают высокоэффективный диуретик. Измеряют диурез и продолжают введение изотонического раствора с той же скоростью, с которой жидкость удаляется из организма. Вместе с жидкостью из организма выводится токсичное вещество. В этом случае используют способность диуретиков выводить из организма воду.

Таким образом, в медицинской практике используют в основном способность диуретиков выводить из организма натрий и воду. Диуретики увеличивают выведение натрия и воды за счет нарушения их обратного всасывания (реабсорбции) в почечных канальцах. Большинство диуретиков первично нарушает реабсорбцию ионов натрия и вторично - реабсорбцию воды. Осмотические диуретики первично нарушают реабсорбцию воды и вторично - реабсорбцию ионов Na^+.

Основной структурной единицей почек является нефрон (рис. 17). Через эпителий капилляров клубочков происходит фильтрация плазмы крови. Фильтрат поступает в канальцы нефрона,

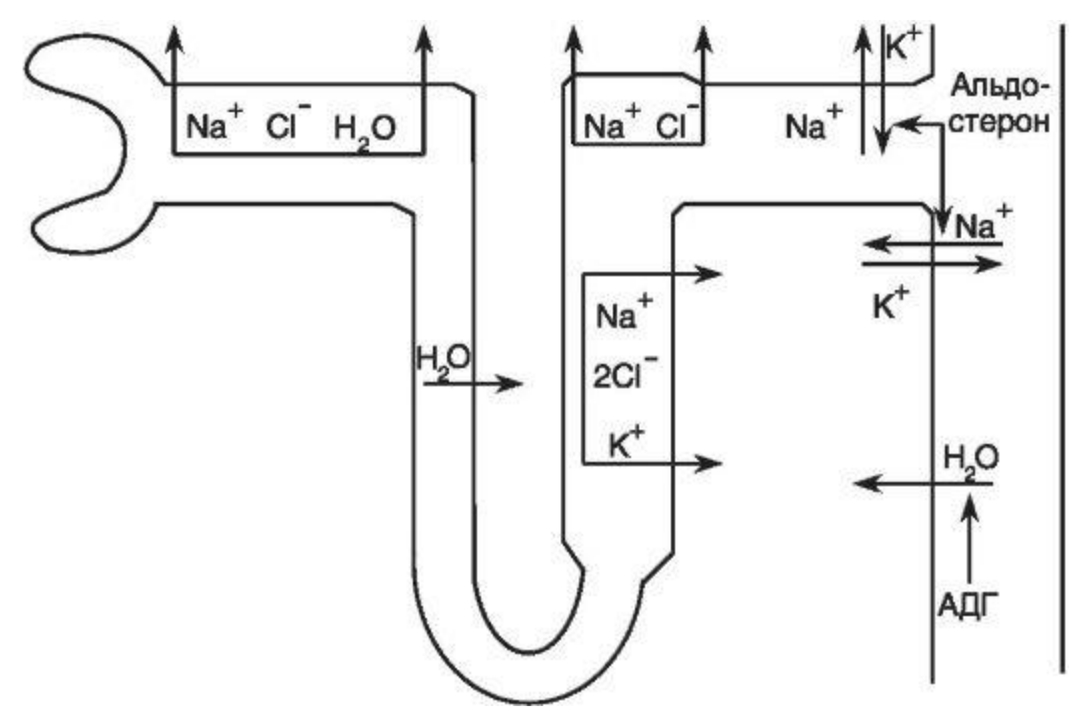


Рис. 17. Схема нефрона. Пояснение в тексте

где 99% фильтрата подвергается обратному всасыванию (реабсорбции).

Для того чтобы увеличить выведение из организма натрия и воды, наиболее целесообразно уменьшить их реабсорбцию.

В проксимальных канальцах реабсорбируются ионы Na+, Cl^- и связанная с ними вода; осмотическое давление фильтрата остается таким же, как осмотическое давление плазмы крови. В нисходящей части петли Генле реабсорбируется только вода; осмотическое давление фильтрата повышается. В толстом сегменте восходящей части петли Генле происходит совместная реабсорбция (котранспорт) Na^+, K^+, $2C1^-$, а также Ca^{2+} и Mg^{2+}; вода в этом отделе не реабсорбируется и осмотическое давление фильтрата снижается. В начальном отделе дистальных канальцев реабсорбируются Na^+ и $C1^-$; вода не реабсорбируется, и осмотическое давление фильтрата становится ниже осмотического давления плазмы крови.

В конечном отделе дистальных канальцев и корковом отделе собирательных трубок реабсорбция Na^+сопряжена с секрецией (выделением в просвет канальцев) К+. Чем больше реабсорбируется Na^+, тем больше выделяется K^+ (рис. 18). Этот процесс стимулирует гормон коры надпочечников альдостерон.

В собирательных трубочках под влиянием гормона задней доли гипофиза вазопрессина (антидиуретический гормон) реабсорбируется вода.

Наиболее эффективно выводят из организма Na^+ диуретики, которые нарушают реабсорбцию Na^+ в восходящей части петли Генле (петлевые диуретики). Диуретики, действующие в начале

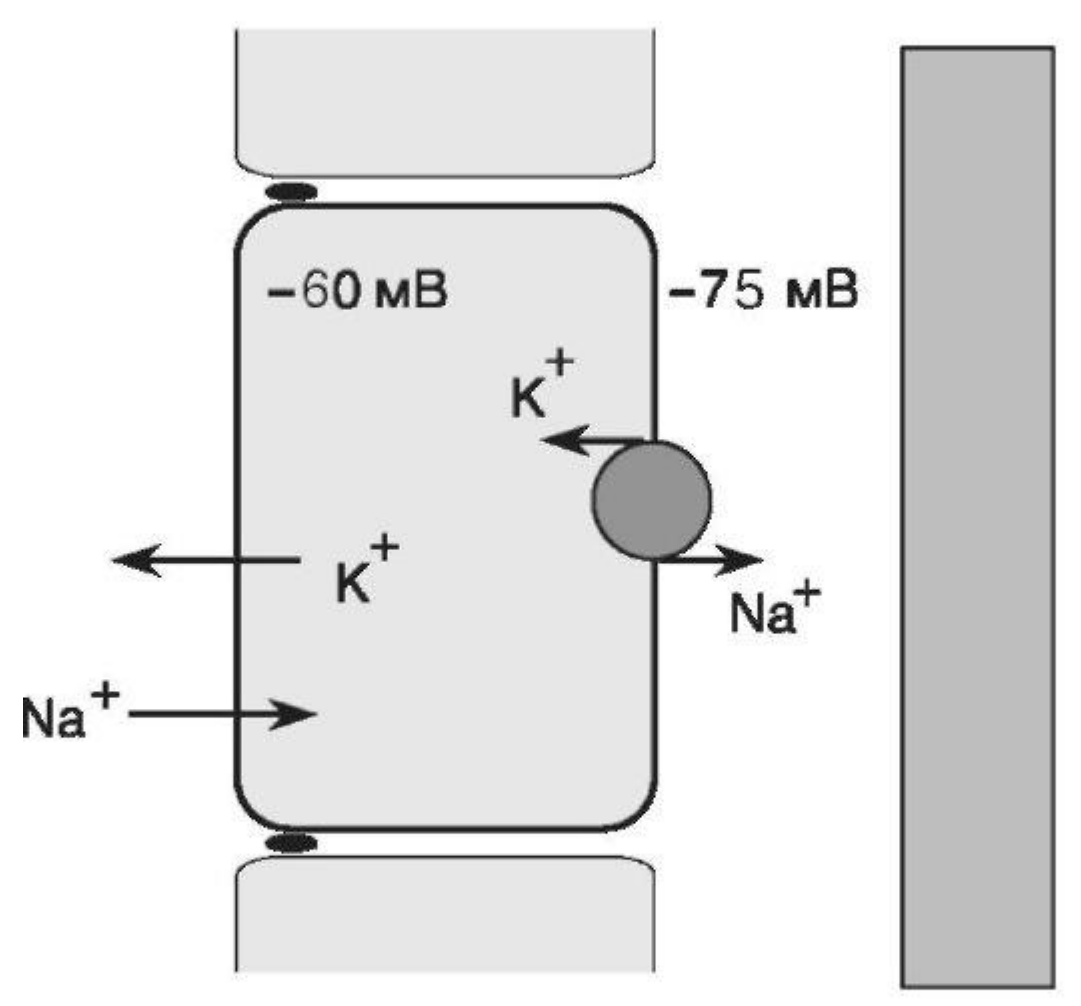


Рис. 18. Реабсорбция натрия и секреция калия в дистальных канальцах. Апикальная мембрана (в отличие от базальной мембраны) проницаема для Na^+. При реабсорбции Na^+ потенциал апикальной мембраны снижается, и это облегчает выделение K^+ в просвет канальцев. Альдостерон увеличивает количество натриевых каналов и стимулирует Na, K-АТФазу базальной мембраны

дистальных канальцев, являются препаратами средней эффективности. Препараты, которые действуют в конечной части дистальных канальцев, - слабые диуретики. Классификация диуретиков

• Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев.

◊ - Производные бензотиадиазина (тиазиды). Гидрохлоротиазид.

◊ Циклопентиазид (Циклометиазид♠).

◊ - Тиазидоподобный диуретик. Хлорталидон.

◊ - Петлевые диуретики. Фуросемид.

◊ Буметанид.

◊ Этакриновая кислота.

◊ - Калийсберегающие диуретики. Триамтерен.

• Антагонисты альдостерона.

◊ Спиронолактон (калийсберегающие диуретик).

• Осмотические диуретики.

◊ Маннитол.

18.1. Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев

Препараты этой группы угнетают транспортные системы эпителия почечных канальцев, нарушают реабсорбцию Na^+ и других ионов и таким образом способствуют их выведению из организма. Вместе с ионами выводится вода.

Производные бензотиадиазина (тиазиды) и тиазидоподобные диуретики нарушают реабсорбцию ионов Na^+ и Cl^- в начальном отделе дистальных канальцев. Кроме того, увеличивается выведение ионов K^+ и Mg^{2+}. Вместе с ионами выводится вода. Выведение ионов Ca^{2+} и мочевой кислоты задерживается.

Гидрохлоротиазид (Дихлотиазид♠, Гипотиазид♠) - диуретик средней эффективности. Назначают внутрь; длительность действия составляет 10-12 ч.

Основные показания к применению:

- отеки, связанные с сердечной недостаточностью, заболеваниями почек;
- артериальная гипертензия; гидрохлоротиазид снижает повышенное артериальное давление и усиливает действие других антигипертензивных средств.

Кроме того, гидрохлоротиазид применяют при несахарном диабете (уменьшает диурез; механизм не ясен) и уролитиазе (мочекаменная болезнь; гидрохлоротиазид снижает содержание Ca^{2+} в почечном фильтрате и таким образом препятствует образованию нерастворимых кальциевых солей).

Побочные эффекты гидрохлоротиазида: тошнота, слабость, гипокалиемия, гипомагниемия, гиперурикемия (повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови), гипергликемия, аллергические реакции.

Циклопентиазид (Циклометиазид♠) в 50 раз активнее гидрохлоротиазида, т.е. применяют в дозах, которые в 50 раз меньше, чем дозы гидрохлоротиазида (0,5 и 25 мг).

Хлорталидон (Оксодолин♠) - тиазидоподобный диуретик. Отличается длительностью действия (до 3 сут).

Петлевые диуретики действуют в толстом сегменте восходящей части петли Генле, нарушая совместную реабсорбцию Na^+, K^+, $2Cl^-$, а также реабсорбцию Ca^{2+} и Mg^{2+}. Указанные ионы вместе с водой выводятся из организма. Выведение мочевой кислоты задерживается.

Фуросемид (Лазикс♠) - один из наиболее эффективных диуретиков быстрого и короткого действия. При назначении внутрь действует через 30 мин в течение 3-4 ч; при внутривенном введении действие начинается через 10-15 мин и продолжается 2-3 ч.

Показания к применению:

- отеки, связанные с сердечной недостаточностью, заболеваниями почек;
- острый отек легких, мозга (внутривенное введение);
- артериальная гипертензия;
- для выведения токсичных веществ из организма (метод форсированного диуреза).

Побочные эффекты фуросемида: слабость, головокружение, сухость во рту, гипокалиемия, гипомагниемия, гиперурикемия, гипергликемия, ухудшение слуха, кожные высыпания.

Буметанид сходен по действию с фуросемидом, более активен (назначается в меньших дозах).

Этакриновая кислота (Урегит♠) сходна с фуросемидом по действию и эффективности. Действует несколько продолжительнее (при назначении внутрь - 6-8 ч). В большей степени нарушает слух; обладает раздражающими свойствами.

Индапамид обладает наряду с диуретическим собственным гипотензивным действием. Время полуэлиминации составляет 18 ч. В качестве побочных эффектов вызывает гипокалиемию и ортостатическую гипотензию.

18.2. Калий сберегающие диуретики

Препараты этой группы действуют в конечной части дистальных канальцев и в корковом отделе собирательных трубок. Нарушают реабсорбцию ионов Na^+. Триамтерен действует непосредственно на натриевые каналы; спиронолактон блокирует альдостероновые рецепторы и таким образом нарушает действие альдостерона. При этом уменьшается секреция ионов K^+.

Следовательно, препараты этой группы увеличивают выведение из организма Na^+ и задерживают выведение K^+, уменьшается также выведение Mg^{2+}.

Триамтерен - слабый диуретик; действует 12 ч. Применяют в комбинациях с диуретиками, которые способствуют выведению K^+ и Mg^{2+} из организма (тиазиды, тиазидоподобные диуретики, петлевые диуретики).

Побочные эффекты: тошнота, головная боль, гиперкалиемия.

Спиронолактон (Верошпирон♣, Альдактон♣) препятствует действию альдостерона и таким образом увеличивает выведение Na^+ и задерживает выведение К+, уменьшается также экскреция Mg^{2+}.

Спиронолактон - диуретик умеренной эффективности. Величина диуретического эффекта повышается при повышении уровня альдостерона.

В организме спиронолактон превращается в активный метаболит. Диуретический эффект спиронолактона развивается в течение 2-3 дней и продолжается несколько дней.

Показания к применению: отеки, артериальная гипертензия, а также в качестве корректора диуретиков, которые вызывают гипокалиемию и гипомагниемию.

Побочные эффекты спиронолактона: тошнота, рвота, диарея, головная боль, гиперкалиемия, импотенция, гинекомастия, нарушения менструального цикла.

18.3. Осмотические диуретики

Маннитол - соединение, которое почти не проникает через биологические мембраны. Вводят внутривенно; повышает осмотическое давление плазмы крови, в связи с чем происходит дегидратация тканей мозга, глаз (маннитол не проникает через ГЭБ и гематоофтальмический барьер).

Маннитол - высокоэффективный диуретик. Не метаболизируется в организме и путем фильтрации выделяется в почечные канальцы. Так как маннитол не реабсорбируется, в почечных канальцах повышается осмотическое давление. Это препятствует реабсорбции воды в проксимальных канальцах, нисходящей части петли Генле, собирательных трубках. Из-за нарушения реабсорбции воды происходит разведение фильтрата, снижается концентрация в фильтрате ионов Na^+, $C1^-$, нарушается их реабсорбция.

Таким образом маннитол первично нарушает реабсорбцию воды и вторично - реабсорбцию ионов Na^+ и $C1^-$.

В связи с указанным механизмом действия маннитол эффективен при олигурии (уменьшенном мочеотделении), связанной с кровопотерей, травмами, ожогами, когда другие диуретики малоэффективны.

Показания к применению: отек мозга; тяжелые приступы глаукомы; олигурия при травмах, ожогах; форсированный диурез.

Побочные эффекты маннитола: слабость, сухость во рту, тахикардия, судорожные реакции.

Глава 19. Противоатеросклеротические средства

Атеросклероз кровеносных сосудов связывают с повышением в крови уровня холестерина и триглицеридов, а также с последующим повреждением эндотелия сосудов.

Холестерин и триглицериды циркулируют в крови в составе липопротеинов, которые включают также эфиры холестерина, фосфолипиды и аполипопротеины.

Различают 5 типов липопротеинов: хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП; рис. 19).

Основными носителями холестерина к периферическим тканям являются ЛПНП; они на 55% состоят из холестерина и эфиров холестерина. ЛПНП образуются из ЛППП, а ЛППП - из

ЛПОНП.

В норме ЛПНП выполняют полезную роль - являются «разносчиками» холестерина, который необходим всем клеткам для

Липопротеины	Диаметр, нМ	Холестерин, %	Триглицериды, %	Атерогенность
ХМ	80–500	6	90	⊖
ЛПОНП	30–80	17	55	+
ЛППП	25–35	30	40	++
ЛПНП	18–28	55	8	+++
ЛПВП	5–12	20	5	Антиатерогенны

Рис. 19. Сравнительные свойства липопротеинов

образования клеточных мембран и синтеза стероидных гормонов, так как из холестерина синтезируются глюкокортикоиды, минералокортикоиды, половые гормоны. В печени из холестерина образуются желчные кислоты.

Для усвоения холестерина в клетках экспрессируются рецепторы ЛПНП. Эти рецепторы встраиваются в клеточные мембраны. Циркулирующие в крови ЛПНП соединяются с рецепторами, после чего происходит рецепторзависимый эндоцитоз ЛПНП (поглощение ЛПНП клетками). В клетках из ЛПНП высвобождается холестерин, который используется по назначению. При достаточном поступлении холестерина синтез рецепторов ЛПНП прекращается.

Образование ЛПНП показано на рис. 20. В стенке кишечника пищевые холестерин и триглицериды участвуют в образовании ХМ, которые всасываются и попадают в общий кровоток. В жировой ткани под влиянием липопротеинлипазы эндотелия сосудов ХМ и составляющие их триглицериды расщепляются; высвобождаемые жирные кислоты проникают в жировые клетки и участвуют в образовании триглицеридов. Под влиянием триглицеридлипазы триглицериды расщепляются с образованием жирных кислот, которые выделяются из жировых клеток и в печени участвуют в образовании триглицеридов, входящих в состав ЛПОНП. После высвобождения из печени ЛПОНП под влиянием липопротеинлипазы эндотелия сосудов превращаются в ЛППП, из которых при участии триглицеридлипазы печени образуются ЛПНП.

ЛПНП и их предшественники могут способствовать развитию атеросклероза кровеносных сосудов:

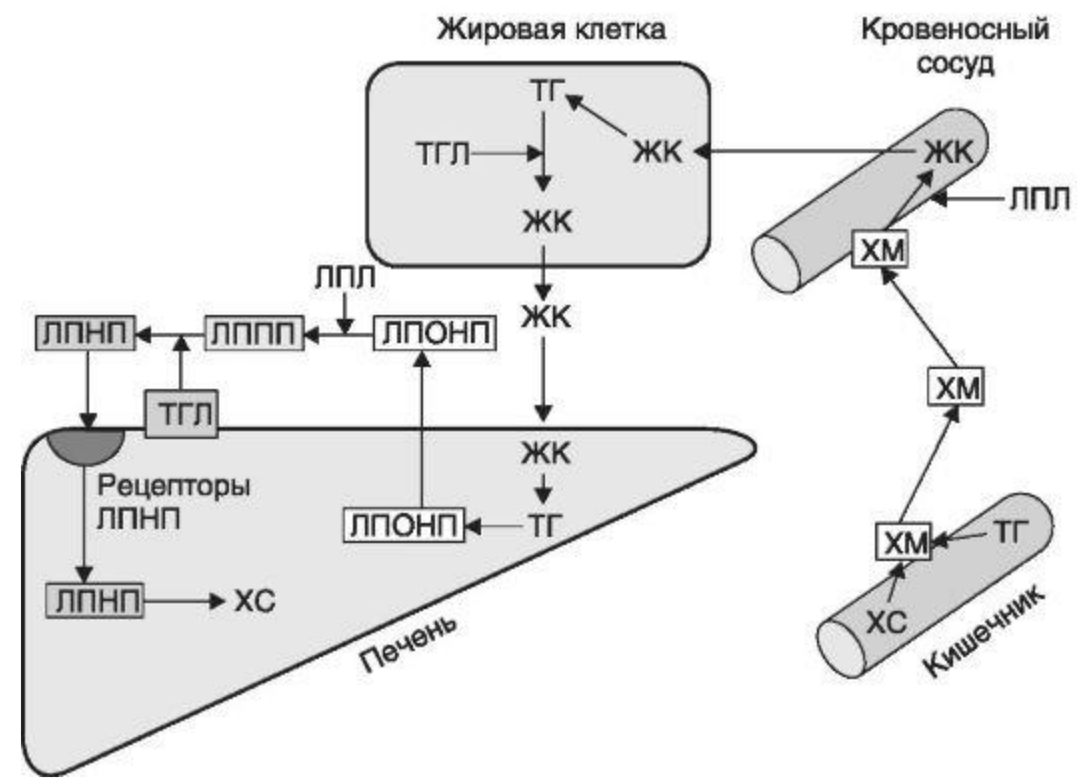


Рис. 20. Метаболизм липопротеинов: ХС - холестерин; ТГ - триглицериды; ЖК - жирные кислоты; ЛПЛ - липопротеинлипаза; ТГЛ - триглицеридлипаза

1) при повышении их уровня в крови (при гиперлипопротеинемии);

2) при повреждении эндотелия кровеносных сосудов; ЛПНП, а также ЛППП и ЛПОНП проникают в стенку сосудов, где поглощаются макрофагами.

При изменении химической структуры липопротеинов, в частности при их окислении, макрофаги поглощают измененные липопротеины без ограничения, увеличиваются в размерах и превращаются в пенистые клетки, которые в конце концов разрушаются, а высвобождаемые холестерин и триглицериды участвуют в образовании атеросклеротической бляшки.

Особую роль выполняют ЛПВП. Несмотря на то что ЛПВП примерно на 20% состоят из холестерина, они препятствуют развитию атеросклероза. В связи с малыми размерами ЛПВП легко проникают через неповрежденный эндотелий и удаляют из интимы сосудов избыток холестерина, транспортируя его обратно в печень.

19.1. Гиполипидемические средства

Эти средства применяют при повышенном уровне атерогенных липопротеинов в плазме крови, т.е. при гиперлипопротеинемиях. Различают следующие типы гиперлипопротеинемий:

- I - ХМ;
- Ha - ЛПНП;
- IIb - ЛПНП + ЛПОНП;
- III - ЛППП;
- IV - ЛПОНП;
- V - ХМ + ЛПОНП.

Среди гиполипидемических средств выделяют блокаторы всасывания холестерина, секвестранты желчных кислот, статины, никотиновую кислоту, фибраты.

К *блокаторам всасывания холестерина* относится эзетимиб, блокирующий транспортную систему кишечника, обеспечивающую всасывание алиментарного холестерина. При использовании эзетимиба уровень холестерина в плазме крови снижается на 15-20%.

Секвестранты желчных кислот колестирамин и колестипол - анионообменные смолы, которые при назначении внутрь связывают (секвестрируют) желчные кислоты в кишечнике. Так как желчные кислоты образуются в печени из холестерина, постоянное выведение желчных кислот требует дополнительного количества холестерина для их синтеза. Уровень холестерина в печени снижается, как следствие в гепатоцитах активируется синтез рецепторов ЛПНП,

уменьшается уровень ЛПНП в плазме крови. При этом уровни предшественников ЛПНП (ЛППП и ЛПОНП) могут временно повышаться.

Побочные эффекты: тошнота, констипация, нарушение всасывания в кишечнике лекарственных средств (другие препараты следует назначать за 1 ч до или через 4 ч после секвестрантов желчных кислот).

Статины нарушают начальный этап синтеза холестерина в печени (ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу). Это ведет к снижению уровня холестерина в печени.

Для получения необходимого холестерина гепатоциты синтезируют рецепторы ЛПНП, увеличивается рецепторзависимый эндоцитоз ЛПНП, уровень ЛПНП в плазме крови снижается.

Ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин - наиболее эффективные гиполипидемические средства. При систематическом применении могут снижать уровень холестерина ЛПНП на 40%. Применяют в основном при гиперлипопротеинемии Па-типа.

Побочные эффекты: тошнота, головная боль, нарушения функций печени, боли в мышцах, кожные высыпания.

Никотиновая кислота (Ниацин♠) оказывает выраженное противоатеросклеротическое действие лишь в больших дозах - 3-6 г в сутки.

Угнетает триглицеридлипазу в жировых клетках и таким образом уменьшает образование жирных кислот из триглицеридов.

Уменьшается поступление жирных кислот в печень, снижается образование триглицеридов в печени, нарушается синтез ЛПОНП (на 55% состоят из триглицеридов). В связи с этим в плазме крови снижаются уровни ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП. Уровень ЛПВП повышается.

Никотиновую кислоту можно применять при гиперлипопротеинемиях II-V типа. Однако в связи с выраженными побочными эффектами ее используют в основном при гиперлипопротеинемии IIb-типа.

Побочные эффекты никотиновой кислоты: гиперемия лица и рук, кожный зуд, сердечные аритмии, нарушения функций печени, снижение толерантности к глюкозе, гиперурикемия.

Фибраты (производные фиброевой кислоты) стимулируют липопротеинлипазу и таким образом ускоряют превращение ЛПОНП в ЛППП; ускоряется также катаболизм ЛППП - содержание ЛПОНП и ЛППП в плазме крови снижается. Уровень ЛПНП может несколько снижаться, но может и повышаться.

Гемфиброзил, фенофибрат назначают внутрь систематически в основном при гиперлипопротеинемиях III и IV типа.

Побочные эффекты: тошнота, анорексия (отсутствие аппетита), боли в мышцах, нарушения функций печени; возможно образование холестериновых камней в желчевыводящих путях. Фибраты нельзя комбинировать со статинами.

При атеросклерозе гиполипидемические средства сочетают с ангиопротекторами - средствами, нормализующими метаболические процессы в стенке кровеносных сосудов. Ангиопротекторы (пирикарбат, этамзилат, кальция добезилат) используют также при различных ангиопатиях.

Глава 20. Средства, влияющие на функции органов пищеварения

20.1. Средства, влияющие на аппетит

Аппетит, чувство голода, принято связывать с активностью центра голода (расположен в латеральном гипоталамусе) и центра насыщения (вентромедиальный гипоталамус). В центре голода отмечают высокую плотность норадренергических синапсов, в центре насыщения преобладают серотонинергические синапсы.

20.1.1. Средства, повышающие аппетит

Из лекарственных средств, повышающих аппетит, чаще всего используют горечи - препараты лекарственных растений, имеющие горький вкус. В качестве горечей

применяют настойку полыни, настои травы золототысячника, корня одуванчика, корневища аира, листьев трилистника и др.

Горечи назначают больным с пониженным аппетитом за 15-20 мин перед едой. Раздражая вкусовые рецепторы, горечи рефлекторно возбуждают центр голода. Кроме того, горечи увеличивают секрецию желудочного сока в ответ на действие пищевых веществ.

Выраженное возбуждение центра голода развивается в ответ на гипогликемию, которая может быть при введении инсулина.

20.1.2. Средства, снижающие аппетит (анорексигенные средства)

Анорексигенные средства применяют при лечении ожирения, связанного с перееданием (алиментарное ожирение).

Ожирение - фактор риска в отношении атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета, желчно-каменной болезни и ряда других заболеваний. Лучшим терапевтическим средством при алиментарном ожирении является диета. Однако большинство людей с избыточной массой тела не могут длительно соблюдать диету из-за повышенного аппетита. В этих случаях применяют анорексигенные средства (фенилпропаноламин, флуоксетин, сибутрамин и др.).

Фенилпропаноламин стимулирует норадренергические синапсы в ЦНС и таким образом угнетает центр голода.

Побочные эффекты фенилпропаноламина: сухость во рту, бессонница, тахикардия.

Флуоксетин (Прозак♠) - антидепрессант. Кроме того, препарат оказывает умеренное анорексигенное действие. Стимулирует серотонинергические синапсы в ЦНС (нарушает обратный нейрональный захват серотонина) и в связи с этим активирует центр насыщения.

Сибутрамин (Мередиа♠) стимулирует норадренергические и серотонинергические синапсы в ЦНС (нарушает обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина) и таким образом угнетает центр голода и стимулирует центр насыщения.

Анорексигенные средства назначают обычно 1 раз в день утром. Систематическое их применение облегчает соблюдение диеты и способствует снижению избыточной массы тела.

Из других лекарственных средств при ожирении применяют орлистат, акарбозу.

Орлистат (Ксеникал♠) ингибирует липазы желудка и поджелудочной железы и таким образом препятствует всасыванию жиров. Капсулы с препаратом назначают внутрь 3 раза в день, особенно перед приемом жирной пищи.

Побочные эффекты орлистата: диарея, аллергические реакции.

Акарбоза - ингибитор α-глюкозидаз; нарушает расщепление крахмала, дисахаридов и за счет этого снижает всасывание углеводов. Применяют в основном при сахарном диабете. Препарат может быть использован также при лечении ожирения.

20.2. Средства, уменьшающие секрецию хлористоводородной кислоты

НС1 секретируется париетальными клетками желудка. Активность париетальных клеток повышается под влиянием:

• гистамина (выделяется из энтерохромаффиноподобных клеток желудка и стимулирует гистаминовые H_2-рецепторы париетальных клеток);

• гастрина (выделяется клетками пилорического отдела желудка);

• ацетилхолина (выделяется из окончаний парасимпатических волокон, иннервирующих энтерохромаффиноподобные клетки, париетальные клетки, клетки, продуцирующие гастрин).

При действии гистамина, гастрина или ацетилхолина активируется Н+, К+-АТФаза (протоновый насос) париетальных клеток, которая стимулирует выделение ионов Н+ и образование НС1.

НС1 способствует образованию пепсина, обеспечивает оптимальную среду (рН 2,0) для действия пепсина и оказывает противомикробное действие.

Вместе с тем НС1 наряду с пепсином может быть фактором агрессии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Поэтому при язвенной болезни применяют средства, снижающие секрецию НС1.

Блокаторы H_2-рецепторов (ранитидин, фамотидин) эффективно снижают секрецию НС1 и при систематическом назначении больным язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной

кишки в течение 4-6 нед способствуют рубцеванию язвы. Указанные препараты назначают внутрь 2 раза в сутки.

Побочные эффекты: тошнота, головная боль, сердечные аритмии, аллергические реакции, синдром отмены (после курса лечения рекомендуется поддерживающая терапия).

Ингибиторы H^+, K^+-АТФазы (блокаторы протонового насоса) - омепразол (Омез♠), лансопразол, пантопразол - в канальцах париетальных клеток превращаются в активные вещества, которые ингибируют H^+, K^+-АТФазу. При назначении препаратов в течение нескольких дней возможно почти полное угнетение секрецииНС1.

Указанные препараты назначают 1 раз в сутки, и при систематическом назначении больным язвенной болезнью способствуют рубцеванию язвы через 4-6 нед.

Побочные эффекты: тошнота, диарея, слабость, нарушения функций печени, активация микробной флоры ЖКТ.

М-холиноблокаторы уменьшают влияние парасимпатической иннервации на париетальные клетки, энтерохромаффиноподобные клетки и клетки, продуцирующие гастрин. В связи с этим м-холиноблокаторы снижают секрецию HCl.

При язвенной болезни рекомендуют пирензепин (Гастроцепин♠), который преимущественно блокирует $м_1$-холинорецепторы энтерохромаффиноподобных клеток желудка и уменьшает выделение гистамина; таким образом избирательно снижается секреция HCl.

Атропин в дозах, в которых препарат снижает секрецию HCl, вызывает сухость во рту, расширение зрачков, паралич аккомодации, тахикардию и поэтому в настоящее время при язвенной болезни применяется реже.

20.3. Антацидные средства

Антацидные средства - слабые основания, способные нейтрализовать НС1. Применяют при гиперацидном гастрите, язвенной болезни.

Наиболее употребительные антацидные средства: алгелдрат (Алюминия гидроокись♠), натрия гидрокарбонат. Действие препаратов кратковременное - 0,5-1 ч натощак, около 2 ч после приема пищи.

Алгелдрат (Алюминия гидроокись♠) $[A1(OH)_3]$ нейтрализует НС1 и обладает слабыми адсорбирующими свойствами. Может вызывать констипацию.

В медицинской практике применяют комбинации $Mg(OH)_2$ и $A1(OH)_3$ - препараты Алмагель♠, Маалокс♠. При лечении язвенной болезни эти препараты назначают через 1 и 3 ч после еды и на ночь.

Натрия гидрокарбонат ($NaHCO_3$) быстро нейтрализует НС1, эффективен при изжоге.

Для систематического применения натрия гидрокарбонат малопригоден, так как при взаимодействии с НС1 образует CO_2, который вызывает вторичную секрецию НС1. Кроме того, натрия гидрокарбонат хорошо всасывается в кишечнике и может вызывать алкалоз.

20.4. Гастропротекторы

Гастропротекторами называют вещества, которые механически защищают слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки или повышают ее устойчивость к повреждающим факторам.

К гастропротекторам можно отнести вяжущие вещества, назначаемые внутрь, например, висмута субнитрат (Висмута нитрат основной*). При назначении внутрь препарат оказывает вяжущеедействие, образуя белковую пленку, которая защищает слизистую оболочку желудка. Его назначают иногда при язвенной болезни.

Висмута трикалия дицитрат (Де-Нол♠) применяют при язвенной болезни. В кислой среде (pH <4,0) образует клейкую массу, которая взаимодействует с денатурированными белками язвенной поверхности и образует на поверхности язвы плотный слой, который удерживается около 6 ч.

Кроме того, висмута трикалия дицитрат оказывает противомикробное действие в отношении *Helicobacter pylori*- микроорганизма, с активностью которого связывают развитие язвенной болезни. Препарат назначают внутрь за 1 ч до еды 3 раза в день и на ночь.

При систематическом применении указанные гастропротекторы способствуют рубцеванию язв в течение 4-8 нед.

Мизопростол (Сайтотек♠) - препарат аналога простагландина E_1 (П$ГЕ_1$).

Простагландины E_1, E_2 и I_2 стимулируют образование защитных факторов слизистой оболочки желудка:

1) снижают секрецию HCl;

2) увеличивают секрецию слизи, защищающей слизистую оболочку желудка;

3) стимулируют секрецию HCO_3^-, что обеспечивает pH 7,0 на поверхности эпителия желудка под слоем слизи;

4) расширяют кровеносные сосуды и улучшают кровоснабжение слизистой оболочки желудка;

5) повышают устойчивость эпителия желудка к повреждающим факторам.

Мизопростол назначают совместно с НПВС для предупреждения ульцерогенного действия этих средств. В частности, в сочетании с диклофенаком мизопростол входит в состав таблеток Артротек*.

20.5. Гастрокинетики

Гастрокинетики (прокинетики) - домперидон, метоклопрамид - повышают тонус нижнего сфинктера пищевода, стимулируют моторику желудка, вызывают открытие пилорического сфинктера и таким образом способствуют более быстрой эвакуации содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку.

Домперидон (Мотилиум♠) оказывает гастрокинетическое действие в связи с блокадой периферических дофаминовых D_2-рецепторов. Кроме того, домперидон обладает противорвотными свойствами (блокирует D_1-рецепторы триггер-зоны рвотного центра).

Применяют при задержке эвакуации содержимого желудка, а также при тошноте, рвоте, рефлюкс-эзофагите (воспаление пищевода, связанное с забросом в пищевод содержимого желудка).

Метоклопрамид (Церукал♠) - блокатор D_2-рецепторов. Применяют при рефлюкс-эзофагите, в качестве противорвотного средства, при снижении моторики желудка и задержке эвакуации содержимого желудка.

Побочные эффекты метоклопрамида: головная боль, головокружение, реже паркинсонизм, повышение продукции пролактина (галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла).

20.6. Противорвотные средства

Рвотный центр (рис. 21) находится в продолговатом мозге. Возбуждается при раздражении вестибулярного аппарата (болезнь движения: морская болезнь, воздушная болезнь и др.), рецепторов глотки, желудка. Кроме того, рвотный центр возбуждается при стимуляции рецепторов триггер-зоны, расположенной в дне IV желудочка мозга.

В качестве противорвотных средств применяют действующие на ЦНС м-холиноблокаторы, блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов, блокаторы серотониновых 5-HT_3-рецепторов, блокаторы дофаминовых D_2-рецепторов.

Из *м-холиноблокаторов* в качестве противорвотного средства обычно применяют скополамин. Препарат эффективен при рвоте, связанной с раздражением вестибулярного аппарата. В частности, его применяют при болезни движения (воздушная болезнь, мор-

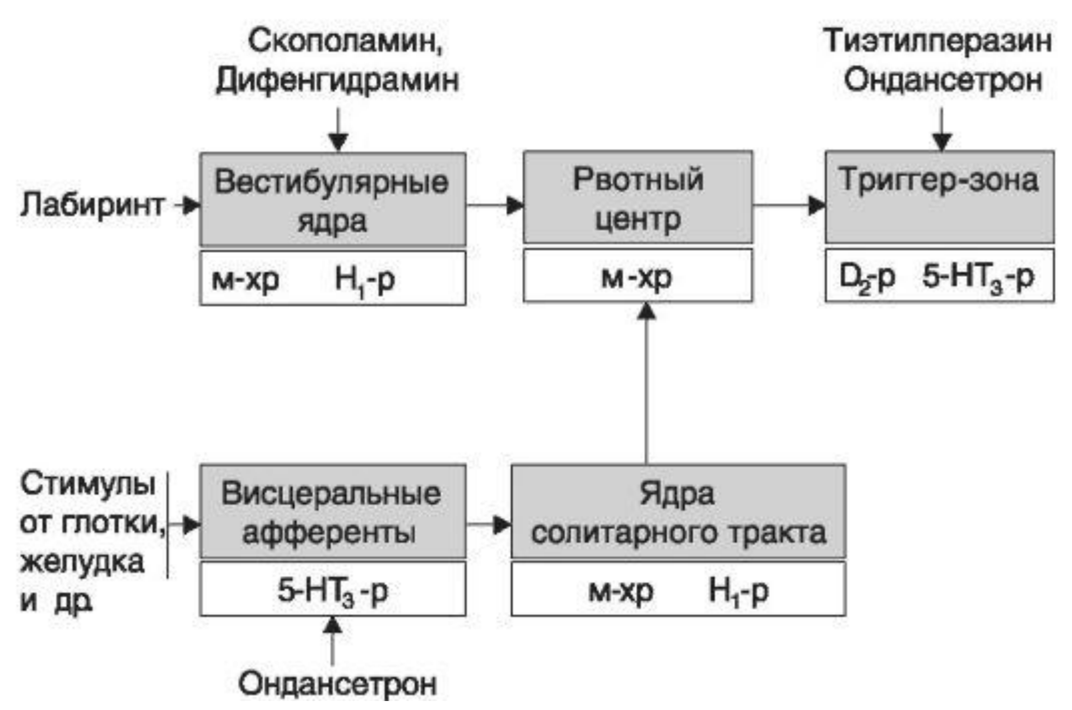


Рис. 21. Локализация действия противорвотных средств: м-хр - м-холинорецепторы; H_1-р - H_1-рецепторы; D_2-р - D_2-рецепторы; 5-HT_3-р - 5-HT_3-рецепторыская болезнь и др.) в составе таблеток Аэрон* за 0,5 ч до полета, поездки по морю. Длительность действия составляет около 6 ч.

Для более продолжительного действия используют трансдермальную терапевтическую систему (пластырь) со скополамином. Пластырь наклеивают на здоровую кожу (обычно за ухом); длительность действия - 72 ч.

При болезни движения могут быть эффективны *блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов* - прометазин(Дипразин♠, Пипольфен♠), дифенгидрамин (Димедрол*).

Блокаторы 5-НТ-рецепторов (ондансетрон, трописетрон, гранисетрон) высокоэффективны при рвоте, связанной с применением противоопухолевых средств, радиотерапией опухолей, а также для профилактики и лечения послеоперационной рвоты. Противорвотное действие указанных препаратов связано с блокадой 5-HT_3-рецепторов в триггер-зоне рвотного центра и в окончаниях афферентных волокон вагуса.

Из *блокаторов D_2-рецепторов* при рвоте, связанной с химиотерапией опухолей, применяют тиэтилперазин(Торекан♠), галоперидол,метоклопрамид, домперидон. Противорвотное действие этих препаратов связано с блокадой D_2-рецепторов триггер-зоны рвотного центра.

20.7. Желчегонные средства

При воспалительных заболеваниях желчного пузыря, желчевыводящих протоков (холециститы, холангиты) применяют средства, увеличивающие секрецию желчи и расслабляющие гладкие мышцы желчевыводящих протоков. К таким препаратам относят осальмид (Оксафенамид♠), гимекромон (Одестон♠), цикловалон(Циквалон♠; обладает также противовоспалительными свойствами), препараты пижмы, куркумы, мяты перечной.

Секрецию желчи увеличивают активированный уголь+ желчь+крапивы двудомной листья+чеснока посевного луковицы (Аллохол♠), препараты кукурузных рыльцев, бессмертника, шиповника плодов экстракт (Холосас♠).

Желчегонное рефлекторное действие оказывает магния сульфат при назначении внутрь и при введении через зонд в двенадцатиперстную кишку.

Устраняют спазмы желчевыводящих протоков спазмолитики миотропного действия дротаверин (Но-шпа♠),папаверин и др., а также м-холиноблокаторы - атропин и др.

20.8. Слабительные средства

Слабительные средства назначают при констипации, солевые слабительные - кроме того, при отравлениях для удаления из кишечника токсичных веществ.

Действие большинства слабительных средств связано с их способностью прямо или опосредованно стимулировать рецепторы слизистой оболочки кишечника и вызывать рефлекторное усиление перистальтики.

По локализации действия вещества этой группы делят на слабительные средства:

1) действующие на протяжении всего кишечника - солевые слабительные, клещевины обыкновенной семян масло (Касторовое масло*); препараты применяют в основном при острой констипации;

2) действующие на толстый кишечник - фенолфталеин, бисакодил, препараты, содержащие антрагликозиды, натрия пикосульфат, лактулоза; могут применяться систематически при хронической констипации.

Солевые слабительные - магния сульфат ($MgSO_4$), натрия сульфат (Na_2SO_4) - плохо всасываются в кишечнике и при назначении внутрь в дозах 15-30 г повышают осмотическое давление в просвете кишечника, вследствие чего задерживается всасывание воды. Объем содержимого кишечника увеличивается; это ведет к раздражению рецепторов слизистой оболочки и усилению перистальтики тонкого и толстого кишечника. Действие развивается через 4-6 ч, а при назначении вместе с водой (1-2 стакана) - через 3-4 ч.

Солевые слабительные используют:

- при острой констипации;
- при отравлениях:

- для уменьшения всасывания токсичных веществ;

- для быстрого удаления токсичных веществ из кишечника; нельзя назначать солевые слабительные систематически, так как нарушается всасывание питательных веществ в тонком кишечнике.

Магния сульфат нельзя назначать при почечной недостаточности, так как в этом случае ионы Mg^{2+}, которые, хотя и в небольшой степени, всасываются в кишечнике, задерживаются в организме и оказывают резорбтивное действие (снижают артериальное давление, оказывают угнетающее влияние на ЦНС).

Клещевины обыкновенной семян масло (Касторовое масло♠; *Oleum Ricini)* в отличие от других растительных масел при расщеплении в двенадцатиперстной кишке образует рициноловую кислоту, которая раздражает рецепторы тонкого и толстого кишечника и

усиливает перистальтику. Действие проявляется через 3-6 ч после приема внутрь (назначают обычно в капсулах, так как обладает неприятным вкусом).

Применяют клещевины обыкновенной семян масло (Касторовое масло♠) при острой констипации, в частности в детской практике (5-15 мл на прием).

В акушерстве данное масло иногда используют для стимуляции родовой деятельности (рефлекторное действие), назначая внутрь по 40-50 мл.

Систематическое назначение Касторового масла♠ не рекомендуется, так как постоянное раздражение слизистой оболочки тонкого кишечника нарушает пищеварение.

К *средствам, действующим на толстый кишечник,* относятся синтетические соединения (фенолфталеин, бисакодил), а также растительные лекарственные средства, содержащие антрагликозиды, которые расщепляются микроорганизмами в толстом кишечнике и образуют раздражающие вещества. К слабительным средствам, содержащим антрагликозиды, относят препараты листьев сеймы (александрийский лист), корня ревеня, коры крушимы. Сходными свойствами обладает натрия пикосульфат (Гутталакс♠).

Указанные средства применяют при хронической констипации. Действие развивается в среднем через 8 ч, поэтому эти препараты обычно назначают на ночь.

При хронической констипации применяют также лактулозу - синтетический дисахарид, который расщепляется микроорганизмами толстого кишечника с образованием веществ, повышающих осмотическое давление.

Из других слабительных средств используют парафин жидкий (Вазелиновое масло*) и суппозитории ректальные с глицеролом (Глицерин*).

20.9. Антидиарейные средства

К этой группе относятся лекарственные средства, эффективные при диарее любого генеза.

Лоперамид - синтетический агонист опиоидных рецепторов. Антидиарейное действие обусловлено возбуждением периферических опиоидных рецепторов. Не проникает в ЦНС и не оказывает центральных эффектов. Побочные эффекты: запор, тошнота.

Глава 21. Средства, влияющие на миометрий

21.1. Средства, повышающие ритмические сокращения и тонус миометрия

К этой группе относят окситоцин и препараты простагландинов.

Окситоцин - гормон задней доли гипофиза. Стимулирует ритмические сокращения, а в более высоких дозах повышает тонус миометрия. Небеременная матка и матка в начале беременности малочувствительны к действию окситоцина. Во время беременности чувствительность миометрия к окситоцину постепенно повышается и наиболее выражена перед родами, во время родов и в первые сутки после родов.

В период кормления ребенка окситоцин способствует лактации, усиливая сокращения миоэпителиальных клеток протоков молочных желез.

Окситоцин (синтетический препарат гормона) вводят внутримышечно или внутривенно капельно для вызывания родов и при слабости родовой деятельности. Стимуляция родовой деятельности с помощью окситоцина противопоказана при несоответствии размеров таза и плода, поперечном или косом положении плода, рубцах на матке после кесарева сечения.

В связи со стимулирующим влиянием на тонус миометрия окситоцин применяют для остановки послеродовых гипотонических кровотечений.

Побочные эффекты окситоцина: тахикардия, артериальная гипотензия, повышение тонуса бронхов.

Демокситоцин (Дезаминоокситоцин♠) - синтетическое соединение, сходное по строению с окситоцином. Хорошо всасывается через слизистую оболочку полости рта и применяется в виде таблеток для трансбуккального (за щеку) введения по тем же показаниям, что и окситоцин.

Препараты простагландинов

Простагландины - биогенные вещества из класса ненасыщенных жирных кислот. Впервые простагландины были выделены из секрета предстательной железы (простаты).

Простагландины E_2 и F_{2a} оказывают выраженное стимулирующее влияние на миометрий.

В отличие от окситоцина простагландины E_2 и F_{2a}:

- эффективны на всем протяжении беременности (к концу беременности чувствительность миометрия к простагландинам повышается);
- способствуют раскрытию шейки матки.

Препарат простагландина F_{2a} динопрост и препарат простагландина E_2 динопростон применяют для возбуждения родовой деятельности, а также для прерывания беременности во II триместре.

Побочные эффекты: при системном действии динопрост может вызывать повышение артериального давления, бронхоспазм, рвоту, диарею, динопростон - снижение артериального давления, рвоту, диарею.

21.2. Средства, повышающие преимущественно тонус миометрия

Преимущественно тонус миометрия повышают препараты алкалоидов спорыньи (гриб, паразитирующий на злаковых растениях) - эргометрин, эрготамин, метилэргометрин. Эти лекарственные средства применяют для остановки маточных кровотечений, в частности кровотечений в послеродовом периоде (вводят внутримышечно, внутривенно или назначают внутрь). При беременности эти средства противопоказаны.

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, повышение артериального давления, сердечные аритмии.

21.3. Средства, снижающие ритмические сокращения и тонус миометрия

Лекарственные средства, снижающие ритмические сокращения и тонус миометрия, применяют для прекращения преждевременной родовой деятельности и в связи с этим называют токолитическими средствами.

В качестве токолитиков используют β_2-адреномиметики фенотерол (Партусистен♠), гексопреналин(Гинипрал♠). Для прекращения преждевременной родовой деятельности указанные препараты вводят внутривенно, а по достижении эффекта продолжают назначать внутрь.

Токолитическое действие оказывают магния сульфат при внутримышечном или внутривенном введении, а также этанол (Спирт этиловый♠).

Глава 22. Средства, влияющие на систему крови

22.1. Средства, влияющие на кроветворение

22.1.1. Стимуляторы эритропоэза

К стимуляторам эритропоэза относят эпоэтины, цианокобаламин, фолиевую кислоту, препараты железа.Эпоэтин альфа - рекомбинантный препарат эритропоэтина человека.

Применяют при анемиях, связанных с поражением костного мозга, хронической почечной недостаточности. Вводят под кожу или внутривенно.

Цианокобаламин (витамин B_{12}) применяют при пернициозной (злокачественной) анемии, связанной с отсутствием в желудке внутреннего фактора Касла, который способствует всасыванию цианокобаламина. Препарат вводят подкожно, внутримышечно или внутривенно.

Фолиевая кислота (витамин B_c) эффективна при макроцитарной (фолиеводефицитной) анемии.

Препараты железа применяют для лечения гипохромных анемий, т.е. анемий, при которых в эритроцитах снижается содержание гемоглобина. Гипохромные анемии обычно связаны с недостаточным усвоением железа, которое входит в состав гемоглобина.

Железа глюконат, железа хлорид, железа сульфат, железа фумарат назначают внутрь.

22.1.2. Стимуляторы лейкопоэза

Среди биогенных стимуляторов лейкопоэза выделяют 4 колониестимулирующих фактора (КСФ):

• гранулоцитарный КСФ (стимулирует продукцию нейтрофилов, эозинофилов, базофилов);

• макрофагальный КСФ (стимулирует продукцию моноцитов, которые в тканях превращаются в макрофаги);

• гранулоцитарно-макрофагальный КСФ;

• интерлейкин-3 (универсальный КСФ).

Молграмостим - рекомбинантный препарат гранулоцитарномакрофагального КСФ. Применяют при лейкопении, вызываемой противоопухолевыми средствами, а также временной лейкопении после пересадки костного мозга.

Филграстим - рекомбинантный препарат гранулоцитарного КСФ. Применяют при лейкопении, связанной с химиотерапией опухолей.

22.1.3. Средства, угнетающие лейкопоэз

Препараты этой группы применяют при лейкозах, лимфогранулематозе.

22.2. Средства, влияющие на тромбообразование

Образование тромба в артериальных сосудах начинается с агрегации тромбоцитов, которая возникает при повреждении эндотелия сосудов. К агрегации присоединяется процесс свертывания крови - образование нитей фибрина, которые делают тромб более прочным.

Агрегации тромбоцитов препятствует простациклин (простагландин I_2), выделяемый эндотелием. Свертыванию крови препятствуют антитромбин III и гепарин. Образовавшийся тромб может растворяться под действием фибринолизина (плазмина).

Лекарственные средства, влияющие на тромбообразование, делят на средства:

1) влияющие на агрегацию тромбоцитов;

2) влияющие на свертывание крови;

3) влияющие на фибринолиз.

22.2.1. Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов

При повреждении эндотелия артериальных сосудов происходит адгезия тромбоцитов к месту повреждения. Из тромбоцитов выделяются тромбоксан A_2 и аденозиндифосфат, которые способствуют агрегации (объединению) тромбоцитов.

Тромбоксан A_2 и аденозиндифосфат, действуя на специфические рецепторы мембраны тромбоцитов, повышают уровень Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов. Это ведет к экспрессии рецепторов для фибриногена (гликопротеины IIb/IIIa) в тромбоцитах и объединению тромбоцитов (1 молекула фибриногена соединяет 2 тромбоцита; рис. 22).

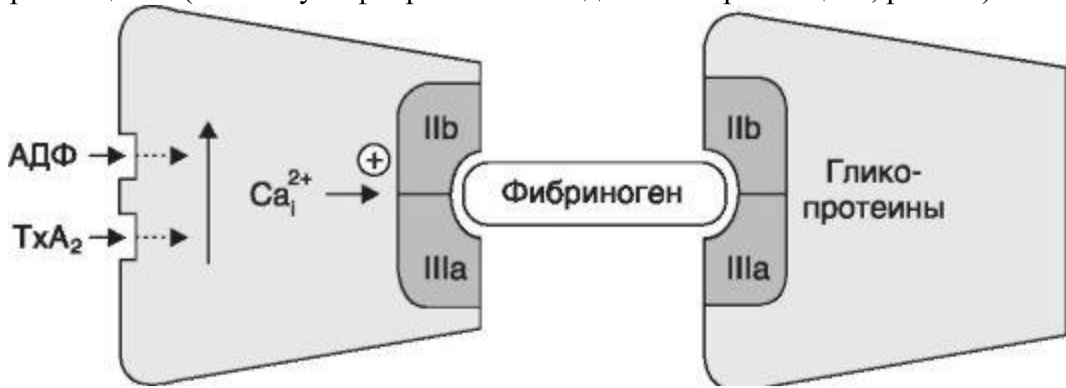


Рис. 22. Факторы агрегации тромбоцитов. Пояснение в тексте

Простациклин (простагландин I_2), действуя на специфические рецепторы мембраны тромбоцитов, снижает уровень Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов и препятствует агрегации тромбоцитов.

Тромбоксан в тромбоцитах, а простациклин в эндотелии образуются в каскаде арахидоновой кислоты из циклических эндопероксидов (рис. 23).

22.2.1.1. Антиагреганты

Антиагреганты предупреждают начальный этап образования тромба, и их используют для профилактики тромбоза сосудов мозга, коронарных сосудов.

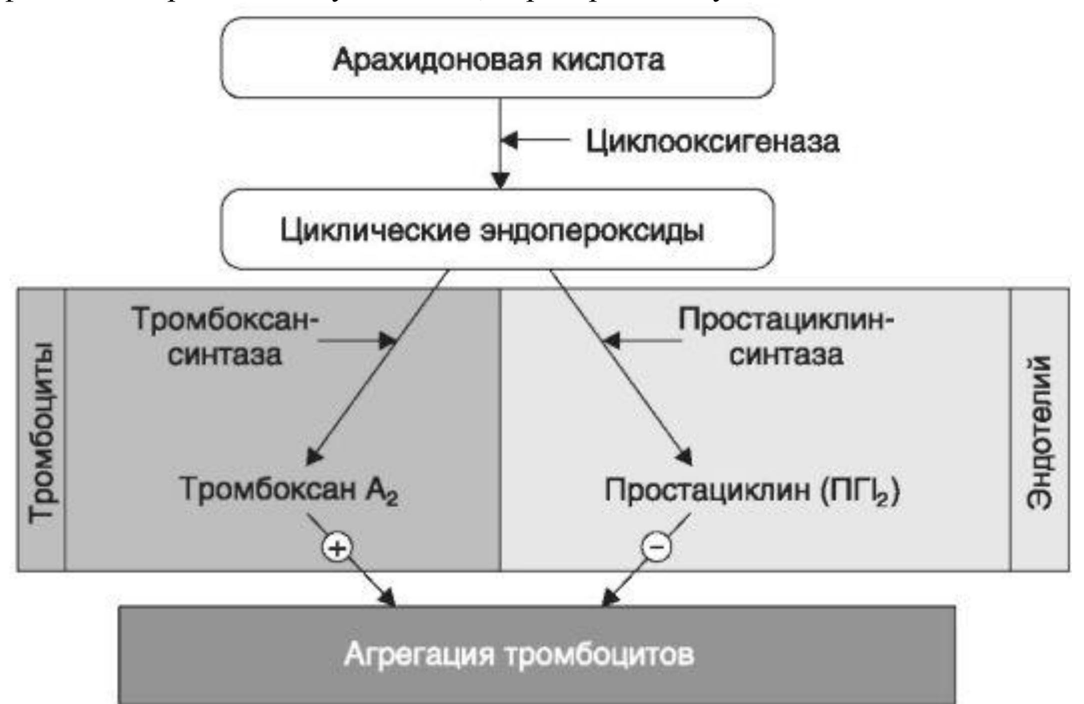


Рис. 23. Влияние тромбоксана A_2 и простациклина на агрегацию тромбоцитов. Тромбоксан A_2 и простациклин образуются из одних и тех же предшественников - циклических эндопероксидов (тромбоксан A_2 в тромбоцитах, а простациклин в эндотелии), но противоположным образом влияют на агрегацию тромбоцитов

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин♠) необратимо ингибирует ЦОГ в тромбоцитах и эндотелии сосудов и таким образом нарушает образование тромбоксана A_2 и простациклина (рис. 24).

Так как в тромбоцитах в отличие от эндотелия отсутствует ядро клетки, а следовательно, и система ресинтеза ЦОГ, при назначении ацетилсалициловой кислоты в небольших дозах (100 мг 1 раз в день) преобладает угнетающее влияние препарата на образование тромбоксана A_2 - агрегация тромбоцитов предупреждается.

Клопидогрел и тиклопидин ослабляют действие аденозиндифосфата. Назначают внутрь для профилактики инфаркта миокарда, инсульта у больных атеросклерозом.

Дипиридамол (Курантил 25♠, Курантил N25♠, Курантил N75♠) - антиагрегант, коронарорасширяющее средство. Препятствует агрегации тромбоцитов в связи с повышением уровня циклического аденозинмонофосфата (ингибирует фосфодиэстеразу) и снижением уровня Ca^{2+} в тромбоцитах (см. рис. 24). Кроме того, дипиридамол увеличивает уровень аденозина, который обладает антиагрегантными и коронарорасширяющими свойствами.

Эптифибатид - гексапептид, конкурирующий с фибриногеном за ПЬ/Ша-рецепторы. Вводится внутривенно. Возможный побочный эффект - тромбоцитопения. Тирофибан - непептидный блокатор гликопротеинов ПЬ/Ша.

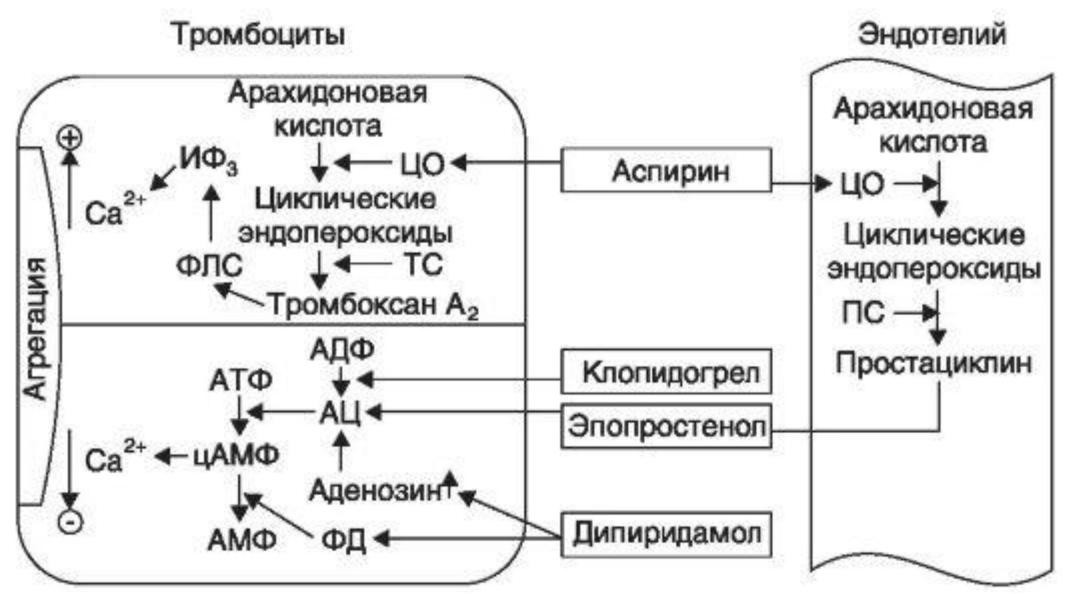


Рис. 24. Механизмы действия антиагрегантов (пояснение в тексте): ЦО - циклооксигеназа; ФЛС - фосфолипаза С; ПС - простациклинсинтаза; ТС - тромбоксансинтаза; ФД - фосфодиэстераза

22.2.2. Средства, влияющие на свертывание крови

При участии витамина К в печени образуется протромбин, который под влиянием активаторов протромбина, в частности фактора Ха, и при участии Ca^{2+} превращается в тромбин.

Тромбин способствует образованию из фибриногена нерастворимых нитей фибрина.

Антитромбин III ослабляет действие тромбина и фактора Ха; способность антитромбина III связывать тромбин повышается при взаимодействии с гепарином.

22.2.2.1. Средства, повышающие свертывание крови Фитоменадион и менадиона натрия бисульфат(Викасол♠) - синтетические аналоги витамина К. Способствуют образованию протромбина. Назначают при кровотечениях, связанных с гипопротромбинемией.

Антигемофильный фактор VIII - препарат фактора VIII, с недостатком которого связывают гемофилию А. Применяют при гемофилии А; вводят внутривенно.

Этамзилат (Дицинон♠) стимулирует превращение протромбина в тромбин, а также увеличивает образование тромбоцитов. Применяют при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях, тромбоцитопении. Назначают внутрь, внутримышечно или внутривенно.

Гемостатическая коллагеновая губка применяется местно при капиллярных кровотечениях (носовых, стоматологических и др.).

22.2.2.2. Средства, снижающие свертывание крови (антикоагулянты)

Различают:

1) антикоагулянты прямого действия (действуют на факторы свертывания в крови);

2) антикоагулянты непрямого действия (нарушают образование протромбина в печени).

К *антикоагулянтам прямого действия* относят гепарин натрия (Гепарин*), низкомолекулярные гепарины, антитромбин III и натрия цитрат.

Гепарин натрия (Гепарин♠) - естественный антикоагулянт, который получают из тканей животных; дозируют в единицах действия(ЕД).

Гепарин натрия в комплексе с антитромбином III нарушает превращение фактора X в активную форму Ха и протромбина в тромбин, снижает активность тромбина (что задерживает переход фибриногена в фибрин и образование фибриновых волокон).

Применяют гепарин натрия для профилактики тромбозов и тромбоэмболии, а также для предупреждения свертывания крови при ее консервации. Препарат вводят чаще всего внутривенно; длительность действия составляет 4-6 ч.

Побочные эффекты гепарина натрия: аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм и др.), тромбоцитопения, кровотечения.

Гепарин натрия противопоказан при нарушениях свертывания крови, геморрагических диатезах, язвенной болезни, мочекаменной болезни, маточных и геморроидальных кровотечениях, после оперативных вмешательств.

Низкомолекулярные гепарины - надропарин (Фраксипарин♠), далтепарин натрия, эноксапарин натрия - в отличие от гепарина натрия снижают активность лишь фактора Ха и мало влияют на активность тромбина. Препараты вводят подкожно 1-2 раза в сутки.

При передозировке гепарина натрия и низкомолекулярных гепаринов в качестве их антагониста внутривенно вводят протамина сульфат**.** *Антикоагулянты непрямого действия*
аценокумарол (Синкумар♠), фениндион (Фенилин♠), варфарин - действуют как антагонисты витамина К и в связи с этим нарушают образование протромбина в печени. Препараты назначают внутрь; действие развивается через 12-24 ч. Применяют для длительной профилактики и лечения тромбозов, тромбоэмболии, тромбофлебитов.

Препараты противопоказаны при геморрагических диатезах, язвенной болезни, беременности, нарушениях функций почек, печени.

22.2.2.3. Препараты гирудина

Гирудин - белок молекулярной массой 7 кДа, содержащийся в слюнных железах медицинских пиявок. Гирудин напрямую ингибирует тромбин без участия антитромбина III и препятствует образованию тромба*.

22.2.3. Средства, влияющие на фибринолиз 22.2.3.1. Фибринолитические средства

Естественным фибринолитиком является фибринолизин (плазмин) - фермент, разрушающий нити фибрина.

Фибринолизин образуется из профибринолизина (плазминогена) под влиянием тканевого активатора профибринолизина, активность которого повышается в присутствии фибрина (рис. 25).

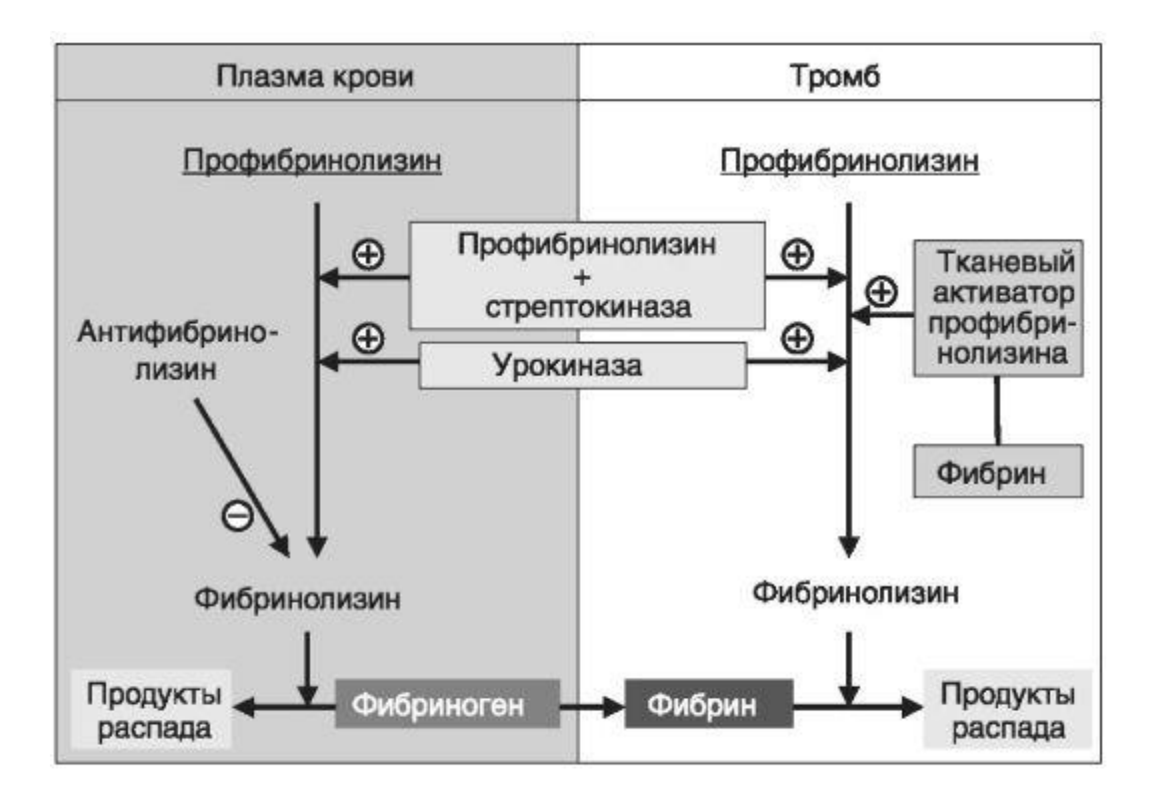


Рис. 25 Механизмы действия тромболитических средств

В качестве фибринолитических средств используют вещества, стимулирующие превращение профибринолизина в фибринолизин, - алтеплазу, стрептокиназу, урокиназу. Препараты вводят внутривенно.

Алтеплаза (Актилизе♠) - рекомбинантный препарат тканевого активатора профибринолизина. Действует только в области тромба (в присутствии фибрина), способствует растворению тромба.

Стрептокиназа - фибринолитик, выделенный из культуры стрептококка. Способствует превращению профибринолизина в

* В настоящее время получен рекомбинантный препарат гирудина лепирудин.

фибринолизин в области тромба и в плазме крови. Вызывает аллергические реакции.

Урокиназа - препарат естественного фибринолитика, получаемый из культуры клеток почек человека. Способствует превращению профибринолизина в фибринолизин в области тромба и в плазме крови.

Основные побочные эффекты указанных средств - кровотечения. Препараты противопоказаны при геморрагических диатезах, язвенной болезни, нарушениях мозгового кровообращения, тяжелых заболеваниях печени, в течение 10 дней после хирургических операций.

22.2.3.2. Антифибринолитические средства

Данные препараты применяют при кровотечениях, связанных с повышенным фибринолизом, при передозировке фибринолитиков.

Аминокапроновая кислота и транексамовая кислота препятствуют превращению профибринолизина в фибринолизин. Апротинин (Контрикал*) ингибирует фибринолизин. Препараты вводят внутривенно.

Глава 23. Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов

Гормоны - биологические высокоактивные вещества, которые вырабатываются железами внутренней секреции (эндокринные железы) и выделяются в кровь.

К железам внутренней секреции относят щитовидную железу, паращитовидные железы, островки Лангерганса поджелудочной железы, кору надпочечников, половые железы (яичники у женщин и семенники у мужчин).

Особое место среди желез внутренней секреции занимает гипофиз - образование величиной с горошину, расположенное на нижней поверхности головного мозга. Передняя доля гипофиза выделяет гормоны, которые стимулируют активность других эндокринных желез - щитовидной железы, коры надпочечников, половых желез. Гормоны указанных желез по принципу обратной отрицательной связи тормозят продукцию соответствующих гормонов гипофиза.

В гипоталамусе вырабатываются гормоны, которые стимулируют продукцию гормонов передней доли гипофиза (рилизинггормоны), а также гормоны, которые угнетают продукцию гипофизарных гормонов.

Задняя доля гипофиза выделяет вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин (стимулирует сокращения матки и секрецию молочных желез).

Лекарственные препараты гормонов и их синтетических заменителей получили название гормональных препаратов. Их назначают в порядке заместительной терапии, т.е. при недостатке соответствующих гормонов.

Некоторые гормональные препараты применяют при заболеваниях, не связанных с недостатком гормонов (например, глюкокортикоиды при воспалительных заболеваниях).

В медицинской практике используют также препараты, которые уменьшают продукцию определенных гормонов или препятствуют их действию. Эти лекарственные средства применяют при чрезмерной продукции соответствующих гормонов.

23.1. Препараты гормонов гипофиза и гипоталамуса

Гормоны гипофиза и гипоталамуса имеют пептидную структуру. Выделяют препараты гормонов передней доли гипофиза, гипоталамуса, а также препараты гормонов задней доли гипофиза.

23.1.1. Препараты гормонов передней доли гипофиза

Передняя доля гипофиза выделяет:

1) соматотропный гормон (гормон роста);

2) пролактин (лактогенный гормон; стимулирует секрецию молочных желез);

3) фолликулостимулирующий гормон (стимулирует развитие фолликулов яичников у женщин и сперматогенез у мужчин);

4) лютеинизирующий гормон (вызывает овуляцию у женщин и стимулирует продукцию тестостерона у мужчин);

5) тиреотропный гормон (стимулирует образование и выделение гормонов щитовидной железы);

6) адренокортикотропный гормон (стимулирует продукцию гормонов коры надпочечников).

Соматропин - рекомбинантный препарат соматотропного гормона человека. Используют при задержке роста у детей.

Фоллитропин-α, -β - рекомбинантные препараты фолликулостимулирующего гормона, которые применяют при недостаточном развитии фолликулов яичников.

Гонадотропин хорионический - препарат соответствующего гормона плаценты (получают из мочи беременных). Применяют у женщин при бесплодии, связанном с отсутствием овуляции (ановуляторный цикл) и у мужчин при недостаточной продукции тестостерона (гипогонадизм, крипторхизм).

Тетракозактид (Синактен депо♠) - синтетический аналог адренокортикотропного гормона (содержит меньшее количество аминокислот); применяют с диагностическими целями.

23.1.2. Препараты гормонов гипоталамуса

Протирелин - синтетический препарат рилизинг-гормона, стимулирующего высвобождение тиреотропного гормона гипофиза. Применяют с диагностическими целями.

Гозерелин (Золадекс♣) - синтетический препарат рилизинггормона гонадорелина, стимулирующего высвобождение гонадотропных гормонов гипофиза - фолликулостимулирующего и лютеинизируюшего гормонов.

Естественная секреция гонадорелина имеет пульсирующий характер (6-8 периодов повышенной секреции в сутки), между которыми уровень гормона незначителен.

При непрерывном действии лекарственный препарат гонадорелина гозерелин, наоборот, угнетает продукцию гонадотропных гормонов.

Гозерелин и аналогично действующий трипторелин применяют для подавления секреции гонадотропных гормонов, в частности при раке предстательной железы.

Октреотид - синтетический аналог гипоталамического гормона соматостатина, угнетающего продукцию гормона роста. По сравнению с препаратом соматостатина октреотид оказывает более продолжительное действие; применяют при акромегалии.

Бромокриптин (Парлодел♣) - синтетический препарат, стимулирующий дофаминовые рецепторы. Как и дофамин, который выполняет роль гипоталамического угнетающего фактора и снижает продукцию пролактина передней долей гипофиза (пролактостатин), бромокриптин тормозит секрецию пролактина. Кроме того, бромокриптин уменьшает чрезмерную продукцию гормона роста.

Применяют для прекращения лактации, при бесплодии, связанном с повышенным уровнем пролактина (пролактин угнетает продукцию гонадотропных гормонов), а также при акромегалии.

23.1.3. Препараты гормонов задней доли гипофиза

Окситоцин - синтетический препарат гормона, имеющего то же название. Стимулирует ритмические сокращения миометрия во время родов, повышает тонус миометрия и после родов способствует быстрому уменьшению размеров матки и прекращению послеродового маточного кровотечения.

Окситоцин усиливает сокращения миоэпителиальных клеток протоков молочных желез и таким образом увеличивает лактацию.

Вводят парентерально для стимуляции родовой деятельности, остановки послеродовых маточных кровотечений, а также при недостаточной лактации.

Демокситоцин (Дезаминоокситоцин♣) похож по свойствам и применению с окситоцином, назначают в таблетках для трансбуккального (за щеку) введения.

Десмопрессин действует преимущественно на V_2-рецепторы. Назначают его интраназально при несахарном диабете.

23.2. Препараты гормонов щитовидной железы. Антитиреоидные средства

Щитовидная железа продуцирует тироксин и трийодтиронин, которые оказывают выраженное стимулирующее влияние на белковый, углеводный и жировой обмен, повышая при этом возбудимость ЦНС и миокарда. Продукция тироксина и трийодтиронина стимулируется тиреотропным гормоном гипофиза.

Врожденная недостаточность гормонов щитовидной железы (кретинизм), а также недостаточность, возникшая в зрелом возрасте (микседема), сопровождаются ожирением, отеками, отставанием в психическом развитии.

Недостаточность щитовидной железы может развиваться также при недостатке в пище йода, который необходим для синтеза тироксина и трийодтиронина. При этом происходит компенсаторное увеличение щитовидной железы (образуется зоб). Заболевание называют эндемическим зобом.

При гиперфункции щитовидной железы (тиреотоксикоз, базедова болезнь) отмечаются увеличение щитовидной железы, похудение, легкая возбудимость, тахикардия, быстрая утомляемость; характерным симптомом является пучеглазие.

При недостаточности тиреоидных гормонов (кретинизм, микседема) в порядке заместительной терапии систематически назначают лекарственные препараты этих гормонов -

левотироксин натрия (Левотироксин♠) или лиотиронин (Трийодтиронин 50 БерлинХеми*), который отличается от тироксина более быстрым и более выраженным действием.

При эндемическом зобе назначают препараты йода (калия йодид или натрия йодид) в дозах, соответствующих суточной потребности в йоде (1 мг калия йодида).

При гиперфункции щитовидной железы (тиреотоксикоз, базедова болезнь) применяют антитиреоидные средства [тиамазол (Мерказолил♠) и пропилтиоурацил], которые нарушают синтез тироксина и трийодтиронина. При применении этих препаратов возможны нарушения системы крови (лейкопения).

Специальные клетки щитовидной железы продуцируют кальцитонин, который препятствует декальцификации костной ткани.

Препарат кальцитонина лосося (Миакальцик*) применяют при остеопорозе.

23.3. Препараты гормонов поджелудочной железы

Поджелудочная железа является железой внешней и внутренней секреции. Эндокринную ее часть представляют островки Лангерганса; β-клетки этих островков продуцируют инсулин, α-клетки - глюкагон. Указанные гормоны противоположным образом влияют на уровень глюкозы в крови: инсулин его снижает, а глюкагон повышает. Кроме того, глюкагон стимулирует сокращения сердца.

23.3.1. Препараты инсулина и синтетические гипогликемические средства

Инсулин способствует усвоению глюкозы клетками мышечной и жировой тканей, облегчая транспорт глюкозы через клеточные мембраны. Препятствует образованию глюкозы. Стимулирует образование гликогена и его отложение в печени. Кроме того, инсулин способствует синтезу белков и жиров и препятствует их катаболизму.

При недостаточной продукции инсулина уровень глюкозы в крови повышается; она появляется в моче, увеличивается диурез. Такое заболевание называют сахарным диабетом (сахарное мочеизнурение). При сахарном диабете, кроме углеводного обмена, нарушается жировой и белковый обмен. Тяжелые формы сахарного диабета при отсутствии лечения заканчиваются летально; смерть наступает в состоянии гипергликемической комы (значительная гипергликемия, ацидоз, бессознательное состояние, запах ацетона изо рта, появление ацетона в моче и др.).

Различают сахарный диабет I и II типов. Сахарный диабет I типа связан с разрушением β-клеток островков Лангерганса и значительным снижением уровня инсулина. В этом случае препараты инсулина являются единственными эффективными средствами.

При сахарном диабете II типа недостаточное действие инсулина может быть за счет:

1) ослабления активности β-клеток и снижения продукции инсулина;

2) снижения количества или чувствительности инсулиновых рецепторов; в этом случае уровень инсулина может быть нормальным или даже повышенным.

Применяют синтетические гипогликемические средства, которые при необходимости сочетают с препаратами инсулина.

Препараты инсулина. Лучшими препаратами инсулина являются рекомбинантные препараты инсулина человека. Кроме них используют препараты инсулина, полученного из поджелудочных желез свиней (свиной инсулин).

Инсулин обычно вводят подкожно. Эффект развивается через 15-30 мин и продолжается около 6 ч. При тяжелых формах диабета инсулин вводят 3 раза в день: перед завтраком, обедом и ужином. При диабетической коме инсулин может быть введен внутривенно. Дозируют инсулин в ЕД; суточная потребность - около 40 ЕД.

При передозировке инсулина содержание глюкозы в крови падает ниже допустимого уровня - развивается гипогликемия. Появляются раздражительность, агрессивность, потливость, сильное чувство голода; может развиться гипогликемический шок (потеря сознания, судороги, нарушение деятельности сердца). При первых признаках гипогликемии больному следует съесть кусочек белого хлеба, печенье или сахар. В случае гипогликемического шока внутривенно вводят 40% раствор декстрозы (Глюкозы♠).

Препараты свиного инсулина могут вызывать аллергические реакции: покраснение в месте введения, крапивницу и др.

Препараты инсулина пролонгированного действия - различные цинк-инсулиновые суспензии - обеспечивают медленное всасывание инсулина из места введения и соответственно более длительное его действие.

Различают препараты средней продолжительности действия (18-24 ч), длительно действующие (24-40 ч).

Действие указанных препаратов развивается постепенно (в течение 6-12 ч), поэтому они непригодны для быстрого устранения гипергликемии. Вводят эти препараты только подкожно (внутривенное введение недопустимо).

Синтетические гипогликемические средства. Выделяют 4 группы синтетических гипогликемических средств:

1) производные сульфонилмочевины;
2) бигуаниды;
3) тиазолидиндионы;
4) ингибиторы α-глюкозидаз.

Производные сульфонилмочевины (глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон, глимепирид) назначают внутрь; стимулируют секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышают чувствительность инсулиновых рецепторов к действию инсулина.

Препараты применяют при сахарном диабете II типа. При сахарном диабете I типа неэффективны.

Побочные эффекты: тошнота, металлический вкус во рту, боли в области желудка, лейкопения, аллергические реакции. Препараты противопоказаны при нарушениях функции печени, почек, системы крови.

Бигуаниды. Применяют в основном метформин; назначают внутрь. Угнетает глюконеогенез (образование глюкозы) в печени. Снижает всасывание глюкозы в кишечнике. Уменьшает аппетит и способствует снижению избыточной массы тела. Применяют при сахарном диабете II типа.

Побочные эффекты метформина: лактат-ацидоз (повышение уровня молочной кислоты в плазме крови) - боли в области сердца и в мышцах, одышка, а также металлический вкус во рту, снижение аппетита.

Тиазолидиндионы. Относительно новая группа противодиабетических средств, называемая также сенситайзерами инсулина. Не увеличивают уровень инсулина в крови, взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами, воздействуя на углеводный и липидный обмен. Используют препарат пиоглитазон. Применяют для лечения диабета как в форме монотерапии, так и в комбинации с производными сульфонилмочевины, бигуанидами, препаратами инсулина.

Ингибиторы α-глюкозидаз. Из препаратов этой группы применяют акарбозу (Глюкобай*), обладающую высоким сродством к α-глюкозидазам кишечника, которые расщепляют крахмал и дисахариды и способствуют их всасыванию.

Акарбозу назначают внутрь; ингибирует α-глюкозидазы и таким образом препятствует всасыванию глюкозы в кишечнике.

Побочные эффекты: метеоризм, диарея.

23.3.2. Глюкагон

Глюкагон - гормон, который вырабатывается α-клетками островков Лангерганса, стимулирует глюконеогенез и гликогенолиз в печени и в связи с этим повышает уровень глюкозы в плазме крови. Повышает силу и частоту сокращений сердца; облегчает атриовентрикулярную проводимость. Препарат вводят под кожу, внутримышечно или внутривенно при гипогликемии, сердечной недостаточности.

23.4. Препараты гормонов коры надпочечников

Надпочечники - железы внутренней секреции, прилегающие к верхним полюсам почек. В надпочечниках различают корковый (наружный) и мозговой (внутренний) слои. Кора надпочечников продуцирует и выделяет в кровь гормоны, называемые кортикостероидами (мозговое вещество надпочечников выделяет в кровь адреналин и норадреналин).

Кортикостероиды представлены в основном 2 группами гормонов: минералокортикоидами и глюкокортикоидами. Кроме того, кора надпочечников продуцирует небольшое количество мужских и женских половых гормонов.

23.4.1. Минералокортикоиды

Минералокортикоиды - гормоны коры надпочечников, влияющие на минеральный обмен, главным образом на обмен натрия

и калия. Эти гормоны способствуют реабсорбции ионов Na+ и секреции ионов К+ в почечных канальцах. Таким образом, под влиянием минералокортикоидов в организме задерживается Na+ и увеличивается выведение из организма K^+.

При избыточной продукции минералокортикоидов возникают:

1) отеки, связанные с увеличением в организме количества натрия и задержкой воды;

2) повышение артериального давления;

3) гипокалиемия, которая обычно сопровождается сердечными аритмиями и слабостью.

При недостатке минералокортикоидов (например, при болезни Аддисона) увеличивается выделение натрия и воды почками, что приводит к обезвоживанию организма.

Основным минералокортикоидом является альдостерон, его предшественником - дезоксикортикостерон. Лекарственный препарат дезоксикортикостерона (дезоксикортон) назначают при болезни Аддисона (обычно в сочетании с глюкокортикоидами), а также при миастении.

Антагонистом минералокортикоидов является спиронолактон (Верошпирон*), который блокирует рецепторы минералокортикоидов. Применяют в качестве диуретика и гипотензивного средства.

23.4.2. Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды повышают уровень глюкозы в крови (способствуют образованию глюкозы в печени и уменьшают захват глюкозы тканями).

Глюкокортикоиды угнетают синтез белков и способствуют их распаду (катаболическое действие).

Глюкокортикоиды вызывают перераспределение жира: увеличивается отложение жира на лице, шее, верхней части спины, груди, животе и уменьшается жировой слой на конечностях.

Глюкокортикоиды могут оказывать умеренное минералокортикоидное действие: задерживают в организме натрий и увеличивают выведение из организма калия.

В медицинской практике препараты глюкокортикоидов совместно с минералокортикоидами используют в порядке заместительной терапии при болезни Аддисона.

Значительно чаще глюкокортикоиды применяют в качестве противовоспалительных, иммуносупрессивных, противоаллергических и противошоковых средств.

Противовоспалительное действие глюкокортикоидов связано с угнетением фосфолипазы A_2. При этом нарушается образование арахидоновой кислоты и продуктов ее превращения. В частности,уменьшается образование веществ, которые способствуют развитию воспаления, - простагландинов E_2 и I_2, лейкотриенов.

Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов связано с их способностью ингибировать экспрессию генов,ответственных за синтез цитокинов, в частности интерлейкинов-1, -2, -4 и др., и таким образом снижать клеточный и гуморальный иммунитет.

Противоаллергическое действие глюкокортикоидов связано с тем, что они препятствуют дегрануляции тучных клеток и выделению из тучных клеток медиаторов аллергии (гистамин, лейкотриены и др.).

Противошоковое действие глюкокортикоидов обусловлено их стимулирующим влиянием на сократимость сердца и способностью повышать артериальное давление.

Гидрокортизон (Гидрокортизона ацетат*) идентичен по свойствам естественному гидрокортизону.Преднизолон - производное гидрокортизона; отличается большей противовоспалительной активностью и менее выраженными минералокортикоидными свойствами. Дексаметазон активнее преднизолона, минералокортикоидные свойства мало выражены.

Беклометазон, флутиказон применяют ингаляционно при бронхиальной астме. При этом действие препаратов проявляется в основном в отношении бронхов.

Флуоцинолона ацетонид и флуметазон применяют в виде мазей и кремов при воспалительных заболеваниях кожи. Эти вещества плохо всасываются через кожу, и их системное действие незначительно.

Глюкокортикоиды применяют при аутоиммунных и аллергических заболеваниях, которые сопровождаются выраженными воспалительными проявлениями. В частности, их используют при поражении соединительной ткани - коллагенозах (системная красная волчанка, склеродермия и др.), ревматоидном артрите, бронхиальной астме, иритах и иридоциклитах, экземах и др. В качестве противошоковых средств глюкокортикоиды применяют при анафилактическом, ожоговом и травматическом шоке.

Побочные эффекты глюкокортикоидов:

- остеопороз;
- изъязвления слизистой оболочки ЖКТ;
- снижение сопротивляемости к инфекционным заболеваниям;
- отеки;
- повышение артериального давления;
- гипергликемия;
- нарушение жирового обмена (лунообразное лицо, «горб бизона»);
- расстройства высшей нервной деятельности.

Кроме того, глюкокортикоиды вызывают гипокалиемию, повышают свертываемость крови, снижают содержание в крови лимфоцитов, эозинофилов, увеличивают число нейтрофилов.

При резкой отмене глюкокортикоидов после систематического лечения возникает выраженный синдром отмены, который проявляется в виде недостаточности надпочечников. Это связано с угнетением секреции адренокортикотропного гормона, который в обычных условиях стимулирует продукцию глюкокортикоидов.

Глюкокортикоиды противопоказаны при тяжелых формах гипертонической болезни, беременности, сахарном диабете, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, психозах и некоторых других заболеваниях.

23.5. Препараты половых гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов

23.5.1. Препараты женских половых гормонов

Женские половые гормоны вырабатываются яичниками, имеют стероидную структуру. Фолликулы яичников продуцируют эстрогенные гормоны, с активностью которых связаны развитие вторичных половых признаков и пролиферативная фаза в первой половине менструального цикла.

В середине цикла регистрируют повышение уровня лютеинизирующего гормона, под влиянием которого происходит овуляция: из созревшего фолликула выделяется яйцеклетка и через маточные (фаллопиевы) трубы попадает в полость матки.

На месте разрушенного фолликула образуется желтое тело, которое начинает продуцировать гестагенные гормоны. При этом выработка эстрогенов резко уменьшается; развивается секреторная фаза цикла.

Если происходит оплодотворение яйцеклетки и возникает беременность, желтое тело развивается и продолжает выделять в кровь гестагенные гормоны, способствующие сохранению беременности.

Если оплодотворения яйцеклетки не произошло, желтое тело атрофируется и уровень гестагенов в крови снижается. В конце цикла повышается уровень эстрогенов, что способствует началу менструации.

Соответственно эстрогенным и гестагенным гормонам различают эстрогенные и гестагенные лекарственные препараты.

Эстрогенные препараты. Истинным эстрогенным гормоном считают эстрадиол. Существуют лекарственные препараты эстрадиола, в частности эстрадиоладипропионат; вводят внутримышечно. Синтетический аналог эстрадиола этинилэстрадиол назначают внутрь.

Парентерально и внутрь назначают нестероидное соединение с эстрогенной активностью - гексэстрол(Синэстрол♠).

Применяют эстрогенные препараты в порядке заместительной терапии при первичной недостаточности эстрогенных гормонов и связанных с этим нарушениях (недоразвитие половых органов, задержка менструаций и др.).

Эстрогенные препараты применяют также при бесплодии, нарушениях менструального цикла, обычно в сочетании с гестагенными препаратами. В первой половине цикла назначают эстроген, во второй - гестаген, имитируя таким образом естественный гормональный фон.

Комбинированные препараты эстрогенов в сочетании с гестагенами [норэтистерон+эстрадиол (Клиогест♠), ципротерон+эстрадиол (Климен♠) и др.] назначают женщинам при климактерических расстройствах.

Гексэстрол применяют при раке предстательной железы.

Побочные эффекты эстрогенных препаратов: тошнота, рвота, отеки, повышение свертываемости крови (возможны тромбозы) и др.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов блокируют рецепторы эстрогенных гормонов в одних тканях, в частности в гипоталамусе и гипофизе и молочной железе, являются частичными или полными агонистами в других (костная ткань, эндометрий). При этом ослабляется тормозное влияние эстрогенов на продукцию фолликулостимулирующего и лютеинизируюшего гормонов, и секреция этих гормонов увеличивается. Кломифен используют для лечения бесплодия,ьсвязанного с нарушением овуляции (ановуляторный цикл). Тамоксифен применяют при раке молочной железы. Ралоксифен используют при остеопорозе в постменопаузном периоде.

Гестагенные препараты. Истинным гестагенным гормоном (гормон желтого тела) является прогестерон. Существует лекарственный препарат прогестерона, имеющий то же название. Прогестерон назначают внутримышечно 1 раз в день. Гестагенный препарат длительного действия (гидроксипрогестерона капроат(Оксипрогестерона капронат*) вводят внутримышечно 1 раз в неделю.

Гестагенные препараты снижают возбудимость миометрия во время беременности и поэтому применяются при угрожающих и начинающихся выкидышах. Кроме того, гестагенные препараты в сочетании с эстрогенными назначают при бесплодии, нарушениях менструального цикла.

Антигестагенный препарат мифепристон (блокирует гестагенные рецепторы) применяют (обычно в сочетании с препаратами простагландинов E_1, или F_{2a}) для прерывания беременности.

23.5.2. Пероральные контрацептивные средства (противозачаточные средства для назначения внутрь)

При назначении эстрогенов и гестагенов угнетается (по типу обратной отрицательной связи) продукция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов передней доли гипофиза. Соответственно замедляется рост фолликулов яичников и предупреждается наступление овуляции. Кроме того, повышается вязкость слизи в канале шейки матки (затрудняется проникновение сперматозоидов в полость матки), замедляется продвижение яйцеклетки по фаллопиевым трубам, нарушается имплантация яйцеклетки в эндометрии. Указанное действие эстрогенов и гестагенов используют для предупреждения беременности.

Различают:

1) эстроген-гестагенные препараты;

2) гестагенные препараты;

3) посткоитальные контрацептивные средства.

Эстроген-гестагенные препараты. Монофазные препараты левоноргестрел+этинилэстрадиол (Ригевидон♠) и дезогестрел+этинилэстрадиол (Марвелон♠) выпускают в виде таблеток, которые содержат эстроген и гестаген. Ежедневно принимают внутрь по 1 таблетке начиная с первого дня менструации в течение 21 дня.

Учитывая цикличность продукции женских половых гормонов (в первую половину цикла - эстрогены, во вторую - гестагены), применяют *двухфазные препараты.* Препарат выпускают в виде белых таблеток (содержат равное количество эстрогена и гестагена) и розовых таблеток (содержат то же количество эстрогена и увеличенное в 2,5 раза количество гестагена). Первые 11 дней принимают белые таблетки, а следующие 10 дней - розовые таблетки.

С учетом того что в середине цикла регистрируют пики лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, выпускают *трехфазные препараты* (левоноргестрел+этинилэстрадиол (Тризистон♠, Триквилар♠, Три-регол♠) в виде таблеток 3 цветов. В частности, Три-регол* - 6 таблеток желтого цвета (содержат минимальное количество эстрогена и гестагена), 5 таблеток красного цвета (более высокое содержание эстрогена и гестагена) и 10 таблеток белого цвета (минимальное количество эстрогена и высокое - гестагена). Указанные таблетки принимают последовательно в течение 21 дня.

Побочные эффекты эстроген-гестагенных препаратов: тошнота, рвота, головная боль, головокружение, нагрубание молочных желез, задержка жидкости, увеличение массы тела, раздражительность, снижение либидо (половое влечение), незначительные маточные кровотечения, угри, пигментация кожи. Возможно повышение свертываемости крови, образование тромбов. Опасность тромбоэмболии повышается у женщин старше 40 лет, особенно у тех, кто курит.

Гестагенные препараты. В связи с данными о неблагоприятном влиянии эстрогенов на свертывание крови были предложены таблетки с высоким содержанием гестагена, в частности линэстренол (Экслютон♠).Препарат принимают ежедневно в течение 28 дней.

К *посткоитальным контрацептивным средствам,* т.е. средствам, применяемым сразу после полового акта, относят левоноргестрел (Постинор*) - таблетки с высоким содержанием гестагена.

23.5.3. Препараты мужских половых гормонов (андрогенные препараты)

Мужской половой гормон тестостерон образуется в семенниках и в период становления организма способствует развитию первичных и вторичных половых признаков.

В качестве лекарственных препаратов применяют синтетические аналоги тестостерона - Тестостерона пропионат* (назначают внутримышечно 1 раз в день), Метилтестостерон* (назначают в таблетках под язык).

Андрогенные препараты применяют в порядке заместительной терапии при недостаточном половом развитии, импотенции, связанной с недостаточной продукцией андрогенов. Препараты назначают строго по показаниям, так как их применение ведет к уменьшению продукции естественного полового гормона. При длительном применении андрогенов наступает атрофия клеток, которые вырабатывают тестостерон.

Андрогенные препараты назначают также женщинам с сохраненным менструальным циклом при раке молочной железы.

Андрогенные препараты стимулируют синтез белков в организме, что проявляется увеличением массы скелетных мышц. Кроме того, они способствуют кальцификации костной ткани.

Побочные эффекты андрогенных препаратов: задержка натрия и воды, отеки, у женщин маскулинизирующее действие (рост волос на лице, огрубление голоса). Андрогенные препараты противопоказаны при раке предстательной железы.

К антиандрогенным препаратам относят ципротерон, флутамид (блокируют рецепторы андрогенов). Применяют при раке предстательной железы. Финастерид ингибирует фермент 5-а-редуктазу в

предстательной железе, что препятствует превращению тестостерона в более активный дигидротестостерон. Это приводит к уменьшению пролиферации клеток предстательной железы. Используют при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

23.6. Анаболические стероиды

Анаболические стероиды - соединения, сходные по химической структуре с андрогенами. Так же, как андрогены, стимулируют синтез белков и кальцификацию костной ткани. В то же время специфическое андрогенное действие у этих веществ выражено в малой степени.

Нандролон (Ретаболил♣) вводят внутримышечно 1 раз в 3-4 нед при мышечной дистрофии, остеопорозе.

Побочные эффекты нандролона: задержка роста у детей, маскулинизация у женщин, снижение продукции тестостерона у мужчин; возможны нарушения функции печени.

Глава 24. Витаминные препараты

Физиологическая роль витаминов состоит в том, что они являются коферментами или составной их частью. Большинство витаминов не синтезируется в организме человека и поступает с пищей. При недостаточном содержании витаминов в пище развивается гиповитаминоз или авитаминоз. В этих случаях назначают витаминные препараты.

Витамины - высокоактивные вещества и при избыточном поступлении в организм могут вызывать гипервитаминоз.

Витаминные препараты делят на:

1) препараты водорастворимых витаминов;

2) препараты жирорастворимых витаминов.

24.1. Препараты водорастворимых витаминов

Тиамин - препарат витамина B_1, который в организме превращается в кокарбоксилазу и участвует во многих ферментативных реакциях. При недостатке витамина B_1 развиваются полиневриты, мышечная слабость. Авитаминоз проявляется в виде заболевания бери-бери с тяжелыми нарушениями нервной и сердечнососудистой систем.

Тиамин применяют при невритах, радикулитах, парезах, а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и ЖКТ. Препарат назначают внутримышечно и внутрь.

Рибофлавин - препарат витамина B_2, который участвует в окислительно-восстановительных процессах. При недостаточности

рибофлавина нарушается зрение, развивается слабость, снижается аппетит; характерен хейлоз (трещины в углах рта).

Применяют рибофлавин при гемералопии (нарушение темнового зрения - «куриная слепота»), конъюнктивитах, кератитах, иритах, поражениях кожи, гепатитах, лучевой болезни. Препарат назначают местно и внутрь.

Никотиновая кислота (витамин РР) в организме превращается в никотинамид, участвующий в окислительных процессах.

При недостаточности никотиновой кислоты развивается пеллагра - заболевание, которое сопровождается диареей, дерматитом, деменцией (слабоумие).

Никотиновая кислота оказывает выраженное сосудорасширяющее действие, а в больших дозах применяется в качестве противоатеросклеротического средства.

Применяют никотиновую кислоту при пеллагре, атеросклерозе, сосудистых спазмах, заболеваниях печени, гастритах с пониженной кислотностью, плохо заживающих язвах, ранах.

Пиридоксин - препарат витамина B_6, который превращается в пиридоксальфосфат, участвующий в обмене аминокислот.

Пиридоксин применяют при заболеваниях ЦНС, невритах, невралгиях, кожных болезнях, сахарном диабете.

Цианокобаламин (витамин B_{12}) - внешний фактор Касла. При заболеваниях желудка возможны недостаточность внутреннего фактора Касла и нарушение всасывания цианокобаламина. При этом развивается пернициозная (злокачественная) анемия.

Применяют цианокобаламин (вводят подкожно или внутримышечно) при пернициозной анемии, заболеваниях ЦНС, невритах, нейродермитах.

Кальция пантотенат - кальциевая соль пантотеновой кислоты, принимающей участие в обмене жирных кислот и кетокислот.

Препарат применяют при невралгиях, заболеваниях печени, ЖКТ, кожи.

Фолиевая кислота (витамин B_c) участвует в образовании нуклеиновых кислот и некоторых белков. Недостаток фолиевой кислоты проявляется в форме макроцитарной (фолиеводефицитной) анемии.

Применяют фолиевую кислоту при макроцитарной и мегалобластической анемиях. Препарат назначают внутрь.

Аскорбиновая кислота (витамин C) участвует в окислительновосстановительных реакциях. Уменьшает проницаемость кровеносных сосудов. При авитаминозе развивается цинга, снижается сопротивляемость к инфекциям.

Применяют аскорбиновую кислоту при гипо- и авитаминозе, инфекционных заболеваниях, переломах костей, незаживаю-щих ранах, повышенных физических и психических нагрузках. Препарат назначают внутрь и парентерально.

При длительном применении в больших дозах аскорбиновая кислота может вызывать нарушения функции почек и поджелудочной железы.

24.2. Препараты жирорастворимых витаминов

Ретинол - препарат витамина A, который участвует в окислительно-восстановительных реакциях. При недостатке витамина A развивается гемералопия, а также поражаются кожные покровы и слизистые оболочки.

Применяют ретинол при гемералопии, нарушениях роговицы, кожных заболеваниях, болезнях легких и ЖКТ.

Препарат назначают внутрь внутримышечно или наружно в виде масляных растворов.

При передозировке препарата возможно развитие гипервитаминоза: вялость, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, шелушение кожи, выпадение волос.

В качестве препарата, содержащего витамины A и D, применяют рыбий жир из печени трески (Рыбий жир♠).

Эргокальциферол - препарат витамина D_2, который участвует в обмене кальция и фосфора; способствует кальцификации костной ткани. При недостатке витамина D_2 у детей развивается рахит. Препараты эргокальциферола (драже, масляный раствор, спиртовой раствор) назначают внутрь для профилактики и лечения рахита.

При передозировке эргокальциферола возможно развитие гипервитаминоза: отсутствие аппетита, тошнота, слабость, лихорадка, отложение кальция в почках, легких, кровеносных сосудах.

Токоферол - препарат витамина E, который обладает антиоксидантными свойствами. При недостаточности витамина E нарушаются половые функции, возможна дистрофия миокарда и скелетных мышц.

Препарат назначают внутрь или внутримышечно в виде масляного раствора при заболеваниях нервно-мышечной системы, миокардиодистрофии, нарушениях сперматогенеза и потенции, угрозе выкидыша.

Для профилактики гиповитаминозов широко применяют поливитаминные препараты, которые содержат комплексы витаминов в различных сочетаниях и дозах - поливитамины (Ревит♠, Ундевит♠, Гендевит♠, таблетки Гептавит♠, Декамевит♠ и др.).

Подобного рода препараты используют с учетом различных показаний.

Так, Гептавит♠ рекомендуют при глазных и кожных заболеваниях, Декамевит♠, Ундевит♠ - в пожилом возрасте, Гендевит♠ - в периоды беременности и кормления.

Глава 25. Противовоспалительные средства

Острое воспаление - защитная реакция организма. Однако если эта реакция чрезмерна и нарушает какие-либо функции или если воспаление принимает хронический характер, применяют противовоспалительные средства.

В воспалении выделяют сосудистую и клеточную фазы.

В сосудистую фазу происходит расширение артериол и возникает гиперемия; повышается проницаемость посткапиллярных венул, развиваются экссудация и отек.

В клеточную фазу нейтрофилы, а затем моноциты проникают в очаг поражения, где моноциты превращаются в макрофаги.

Макрофаги и нейтрофилы выделяют лизосомальные ферменты (протеиназы) и токсичные кислородные радикалы (супероксидный анион, перекись водорода и др.), которые действуют не только на чужеродные частицы, но и на клетки окружающей ткани. При этом клетки тканей, в частности тучные клетки, выделяют медиаторы воспаления.

Основные медиаторы воспаления: гистамин, брадикинин, простагландины E_2 и I_2 лейкотриены, фактор активации тромбоцитов.

Гистамин и брадикинин расширяют мелкие артериолы и повышают проницаемость посткапиллярных венул. Брадикинин, кроме того, стимулирует чувствительные нервные окончания (медиатор боли).

Простагландины E_2 и I_2 расширяют артериолы и усиливают влияние гистамина и брадикинина на проницаемость посткапиллярных венул, а также действие брадикинина на чувствительные нервные окончания.

Простагландин E_2, кроме того, вызывает повышение температуры (действует на центры теплорегуляции в гипоталамусе) и стимулирует сокращения миометрия.

Простагландин I_2 (простациклин) препятствует агрегации тромбоцитов.

Простагландины E_2 и I_2 оказывают гастропротекторное действие: уменьшают секрецию HCl, увеличивают секрецию слизи и HCO_3^-, повышают устойчивость клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к повреждающим факторам, улучшают кровообращение слизистой оболочки.

Лейкотриены C_4, D_4 и E_4 расширяют кровеносные сосуды, повышают их проницаемость, снижают артериальное давление и повышают тонус бронхов.

Фактор активации тромбоцитов расширяет кровеносные сосуды, снижает артериальное давление, повышает агрегацию тромбоцитов и тонус бронхов.

Выделяют 3 группы противовоспалительных средств:

1) НПВС;
2) глюкокортикоиды;
3) медленно действующие противоревматоидные средства.

25.1. Нестероидные противовоспалительные средства

Салицилаты:

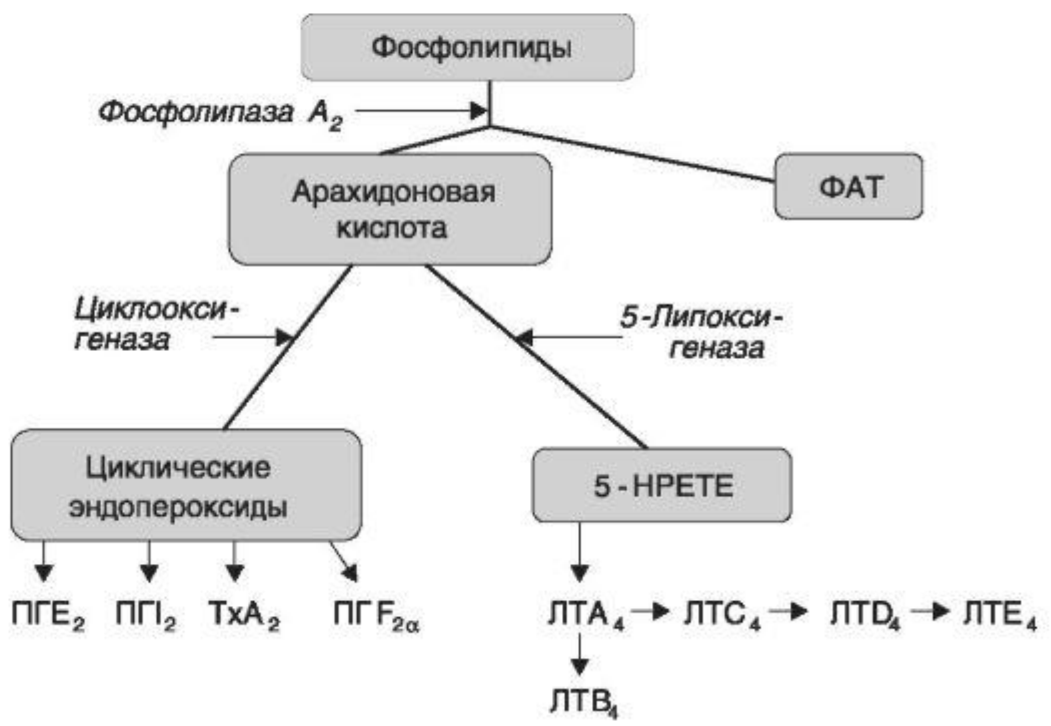
- ацетилсалициловая кислота (Аспирин♠);
- метилсалицилат;
- месалазин.

Производные уксусной кислоты:

- индометацин (Метиндол ретард♠);
- диклофенак (Вольтарен♠, Ортофен♠). Производные пропионовой кислоты:
- ибупрофен (Бруфен СР♠);
- напроксен. Оксикамы:
- пироксикам;
- мелоксикам.

Все перечисленные средства обладают противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим свойствами.

Механизм действия этих веществ связан с угнетением ЦОГ (рис. 26). При этом нарушается образование провоспалительных простагландинов E_2 и I_2.



26. Рис.

Каскад арахидоновой кислоты: 5-НРЕТЕ - 5-гидроперо- ксиэйкозатетраеновая кислота; ПГЕ$_2$, ПГ1$_2$, ПГБ$_{2a}$ - простагландины; ТхА$_2$ - тромбоксан А$_2$; ЛТА$_4$, ЛТВ$_4$, ЛТС$_4$, ЛТБ$_4$, ЛТЕ$_4$ - лейкотриены

Известны 2 изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 является постоянной (базовой) ЦОГ, а активность ЦОГ-2 значительно повышается только при воспалении.

Салицилаты. Ацетилсалициловую кислоту (Аспирин♠) применяют в качестве жаропонижающего, анальгетического и противовоспалительного средства. В малых дозах препарат препятствует агрегации тромбоцитов.

Метилсалицилат входит в состав различных растираний, которые используют при артритах, миозитах.

Месалазин (Салофальк♠) - препарат 5-аминосалициловой кислоты. По своим свойствам несколько отличается от других салицилатов. Ингибирует синтез простагландинов, лейкотриенов, свободных радикалов, миграцию нейтрофилов. Применяют при неспецифическом язвенном колите.

Производные уксусной кислоты. Индометацин - высокоэффективное противовоспалительное средство, которое, однако, обладает значительной токсичностью (помимо влияния на ЖКТ и почки, может оказывать гепатотоксическое действие, вызывать лейкопению и другие нарушения системы крови). Поэтому препарат в качестве противовоспалительного средства используют только в крайних случаях.

Диклофенак (Вольтарен♠, Ортофен♠) - эффективное противовоспалительное средство, несколько менее токсичное по сравнению с индометацином. Применяют при воспалительных заболеваниях суставов, позвоночника (артриты, спондилиты), миалгиях, невралгиях, мигрени, подагре.

Производные пропионовой кислоты. Ибупрофен (Бруфен СР♠) - одно из наименее токсичных НПВС. Применяют при артритах, спондилитах, миозитах, а также при альгодисменорее (болезненных менструациях). Назначают внутрь 3-4 раза в день.

Оксикамы. Пироксикам и мелоксикам - эффективные противовоспалительные средства длительного действия; назначают 1 раз в день.

Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных средств

ЖКТ. В связи с угнетением продукции простагландинов Е$_2$ и I$_2$, которые обладают гастропротекторными свойствами, все НПВС в разной степени нарушают функции желудка и двенадцатиперстной кишки.

При применении этих средств возможны тошнота, чувство дискомфорта в области желудка. Примерно у 10% больных, принимающих НПВС, обнаруживают повреждения эпителия желудка - эрозии, язвы (ульцерогенное действие). Особенность этих язв - бессимптомность; язвы случайно обнаруживают при гастроскопии, рентгеноскопии.

Эрозии и язвы сопровождаются кровотечениями, которые усугубляются в связи с антиагрегантными свойствами НПВС; возможна перфорация желудка.

Для уменьшения ульцерогенного действия НПВС их комбинируют с препаратами гастропротекторных простагландинов [напри- мер, диклофенак+мизопростол (Артротек* - аналог простагландина E_1)].

Предлагают применять также НПВС, которые преимущественно угнетают ЦОГ-2 (целекоксиб и др.), обладающие менее выраженными ульцерогенными свойствами. Однако при длительном применении избирательные блокаторы ЦОГ-2 способны вызывать инсульты головного мозга и инфаркты миокарда.

Почки. НПВС нарушают фильтрацию в почечных клубочках.

Бронхи. В связи с тем что НПВС ингибируют ЦОГ, активируется липоксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты (см. рис. 26), увеличивается образование лейкотриенов C_4, D_4 и E_4, которые повышают тонус бронхов. У больных бронхиальной астмой НПВС могут провоцировать бронхоспазм («аспириновая астма»).

Миометрий. При действии НПВС уменьшается образование простагландинов E_2 и F_{2a}, которые стимулируют сокращения миометрия и участвуют в возбуждении родовой деятельности. Поэтому НПВС снижают сократительную активность миометрия и могут замедлять наступление родов.

Сперматогенез. Простагландин F_{2a} стимулирует сперматогенез и повышает активность сперматозоидов. Нарушая образование простагландина F_{2a}, НПВС могут угнетать сперматогенез.

25.2. Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды - высокоэффективные противовоспалительные средства. Механизм их противовоспалительного действия связан с угнетением фосфолипазы A_2. При этом нарушается образование простагландинов E_2 и I_2, лейкотриенов и фактора активации тромбоцитов. Кроме того, глюкокортикоиды уменьшают образование гена, ответственного за синтез ЦОГ-2.

Глюкокортикоиды затрудняют проникновение моноцитов и нейтрофилов в очаг воспаления, снижают способность макрофагов и нейтрофилов выделять лизосомальные ферменты и токсичные кислородные радикалы.

Глюкокортикоиды препятствуют дегрануляции тучных клеток, выделению гистамина и других медиаторов воспаления.

Глюкокортикоиды обладают также иммуносупрессивными свойствами. Поэтому их особенно часто применяют при аутоиммунных заболеваниях, которые сопровождаются воспалением (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, бронхиальная астма, экземы).

Для системного действия используют преднизолон, дексаметазон, триамцинолон. При бронхиальной астме ингаляционно применяют беклометазон. При экземах используют в мазях глюкокортикоиды, которые плохо всасываются через кожу, - флуоцинолона ацетонид, флуметазон.

Глюкокортикоиды оказывают выраженное побочное действие. Основные побочные эффекты: ульцерогенное действие, остеопороз, снижение сопротивляемости к инфекциям.

25.3. Медленно действующие противоревматоидные средства (средства, модифицирующие заболевание, базисные средства)

Ревматоидный артрит - аутоиммунное заболевание; развивается в течение нескольких лет и приводит к остеоартрозу, при котором поражается не только хрящевая, но и костная ткань суставов.

Глюкокортикоиды и НПВС улучшают состояние больных, но не замедляют развитие ревматоидного артрита (НПВС даже ускоряют).

Действие указанных средств развивается постепенно, в течение нескольких месяцев.

Эти средства вызывают серьезные побочные эффекты, в связи с чем примерно 1/3 больных преждевременно прекращают лечение. У тех больных, которые проводят полный курс лечения, наступает обычно значительное и длительное улучшение состояния.

Препараты золота

Механизм действия препаратов золота связывают со снижением активности макрофагов, угнетением продукции интерлейкина-1. Побочные эффекты препаратов золота:

- поражения эпителия - язвенный стоматит, трахеит, гастрит, колит, вагинит;
- нарушения функции почек (протеинурия);
- гепатотоксическое действие;
- нейропатии;
- нарушения кроветворения; возможны агранулоцитоз, апластическая анемия.

В связи со способностью связывать Cu препараты золота применяют при болезни Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия), а также в качестве антидота при отравлениях соединениями Hg, Pb.

4-Аминохинолины - хлорохин (Хингамин♠, Делагил♠) и гидроксихлорохин (Плаквенил♠) - применяют при малярии. Хлорохин применяют также при амебиазе.

У больных ревматоидным артритом при систематическом назначении внутрь эти препараты начинают оказывать терапевтическое действие примерно через 1 мес.

Хлорохин и гидроксихлорохин менее эффективны, но и менее токсичны. В то же время при их применении возможны тошнота, головная боль, нарушения зрения, протеинурия, дерматиты.

Фактор некроза опухолей-α имеет важное значение в развитии ряда аутоиммунных заболеваний. Снижение его активности оказалось эффективным при болезни Крона, ревматоидном артрите, псориазе. В настоящее время с этой целью используют инфликсимаб (частично гуманизированные антитела мыши к фактору некроза опухолей) и адалимумаб (полностью гуманизированные антитела к фактору некроза опухолей).

Глава 26. Противоаллергические средства

При действии на организм чужеродных веществ (антигенов) активируется система гуморального иммунитета и образуются антитела E, которые фиксируются на тучных клетках. При повторном поступлении в организм антиген взаимодействует с антителами. Это ведет к дегрануляции тучных клеток, выделению из них медиаторов аллергии (гистамин и др.) и развитию аллергических реакций. По тяжести течения аллергические реакции делят на:

1) легкие - крапивница, зуд, сенная лихорадка;
2) средней тяжести - ангионевротический отек, сывороточная болезнь;
3) тяжелые - анафилактический шок.

В качестве противоаллергических средств используют:

1) антигистаминные средства, блокирующие H_1-рецепторы;
2) средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток;
3) глюкокортикоиды;
4) симптоматические средства.

26.1. Антигистаминные средства, блокирующие H_1-рецепторы

Гистамин - биогенное вещество, которое принимает участие в развитии аллергии, воспаления; стимулирует секрецию HCl. Гистамин расширяет кровеносные сосуды, повышает их проницаемость, снижает артериальное давление, повышает тонус бронхов.

Эти эффекты связаны в основном с возбуждением гистаминовых H_1-рецепторов.

Лекарственные средства, блокирующие H_1-рецепторы, применяют при аллергических реакциях: крапивнице, кожном зуде, аллергическом конъюнктивите, ангионевротическом отеке (отек Квинке), вазомоторном насморке и др.

Дифенгидрамин (Димедрол♠) блокирует центральные и периферические H_1-рецепторы; эффективно ослабляет аллергические реакции.

В связи с блокадой центральных H_1-рецепторов оказывает седативное, снотворное действие, угнетает активность вестибулярных нейронов.

Дифенгидрамин назначают чаще всего внутрь 1-3 раза в день при аллергических реакциях, болезни движения (морская и воздушная болезнь), в качестве снотворного средства. Возможно внутримышечное или внутривенное капельное введение препарата. Под кожу данный препарат не вводят в связи с раздражающим действием.

Побочные эффекты дифенгидрамина: кратковременное онемение слизистой оболочки рта, сонливость, слабость.

При аллергических реакциях применяют клемастин (Тавегил♠), который отличается от дифенгидрамина более продолжительным действием (около 12 ч).

Прометазин (Дипразин*, Пипольфен*) - производное фенотиазина (близок по свойствам к хлорпромазину), высокоэффективное противоаллергическое средство. Оказывает также седативное, противорвотное действие; потенцирует действие средств для наркоза, снотворных и анальгетиков. Как и другие фенотиазины, обладает м-холиноблокирующими и α-адреноблокирующими свойствами.

Применяют прометазин при аллергических реакциях (в том числе при контактном дерматите, нейродермите, экземе), вестибулярных нарушениях, подготовке к хирургическим операциям. Препарат назначают внутрь 3-4 раза в день, а также внутримышечно или внутривенно.

Побочные эффекты прометазина: онемение слизистой оболочки рта, сухость во рту, сонливость, артериальная гипотензия, констипация; при внутримышечном введении возможны инфильтраты.

Хлоропирамин (Супрастин♠), помимо противоаллергических свойств, обладает м-холиноблокирующими и спазмолитическими свойствами. Оказывает умеренное угнетающее влияние на ЦНС. Длительность действия составляет 4-6 ч.

В связи с тем что седативное и снотворное действие указанных препаратов не всегда желательно, были синтезированы антигистаминные средства II поколения, а затем III поколения - азеластин, лоратадин(кларитин*). В отличие от антигистаминных средств I поколения эти препараты практически не угнетают ЦНС и обладают более продолжительным противоаллергическим действием.

26.2. Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (средства, стабилизирующие мембрану тучных клеток)

Препараты этой группы препятствуют высвобождению из тучных клеток медиаторов аллергии и применяются в основном для предупреждения приступов бронхиальной астмы.

Недокромил применяют ингаляционно в виде дозированного аэрозоля по 2 дозы (4 мг) 2-4 раза в сутки.

Кромоглициевую кислоту (Интал♠) назначают ингаляционно в виде аэрозоля или порошка для ингаляций 4-6 раз в сутки.

Кетотифен стабилизирует мембраны тучных клеток и блокирует гистаминовые H_1-рецепторы. Назначают внутрь 2 раза в день.

26.3. Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды обладают противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами. Угнетают продукцию антител. Кроме того, глюкокортикоиды препятствуют дегрануляции тучных клеток.

В связи с этим глюкокортикоиды эффективны при различных аллергических реакциях. Применяют глюкокортикоиды в основном при тяжелых и средней тяжести проявлениях аллергии (анафилактический шок, отек Квинке, сывороточная болезнь и др.). В дерматологической практике глюкокортикоиды используют при аллергических поражениях кожи (зуд, экземы и др.).

26.4. Симптоматические противоаллергические средства

Эпинефрин (Адреналин♣) - средство выбора для купирования анафилактического шока (смертельно опасная аллергическая реакция, которая сопровождается падением артериального давления и бронхоспазмом).

В связи со стимуляцией β_2-адренорецепторов эпинефрин (Адреналин♣) расслабляет гладкие мышцы бронхов и устраняет бронхоспазм, в связи с активацией α-адренорецепторов повышает артериальное давление.

Эпинефрин (Адреналин♣) вводят внутримышечно, а в тяжелых случаях - внутривенно в изотоническом растворе натрия хлорида.

Для купирования бронхоспазма внутривенно водят аминофиллин (Эуфиллин♣). Действующее начало аминофиллина - миотропное спазмолитическое свойство.

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

Противомикробные средства используют для профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Выделяют:

1) антисептики - противомикробные средства неизбирательного действия, применяемые в основном для обеззараживания кожи и слизистых оболочек;

2) химиотерапевтические средства - противомикробные средства избирательного действия (противобактериальные, противогрибковые, противовирусные средства), применяемые чаще всего в расчете на резорбтивное действие.

Глава 27. Антисептики

Антисептики - противомикробные средства широкого спектра действия. Обладают относительно высокой токсичностью для человека и поэтому применяются в основном местно.

Аналогичные препараты, используемые для обеззараживания внешних предметов (помещение, предметы ухода за больными, медицинский инструментарий и др.), называют дезинфицирующими средствами.

Выделяют 9 групп антисептиков:

1) галогенсодержащие соединения;
2) соединения ароматического ряда (группа фенола);
3) соединения алифатического ряда;
4) красители;
5) окислители;
6) производные нитрофурана;
7) кислоты и щелочи;
8) соли металлов;
9) детергенты.

27.1. Галогенсодержащие соединения

В качестве антисептиков применяют препараты хлора и йода.

Хлорамин Б* содержит активный хлор. Обладает антисептическими и дезодорирующими свойствами (устраняет неприятные запахи).

Растворы Хлорамина Б* применяют для лечения инфицированных ран (1-2%), для обеззараживания кожи рук (0,25-0,5%) и предметов ухода за больными (1-3%).

Хлоргексидин применяют в растворах для обработки операционного поля и рук хирурга (0,5%), при раневых инфекциях, гингивитах, стоматитах.

Раствор йода спиртовой 5% применяют в качестве антисептика при обработке ссадин, царапин.

Повидон-йод (Бетадин♣) - комплекс йода с поливинилпирролидоном. Оказывает противобактериальное, противогрибковое и противопротозойное действие, связанное с высвобождением свободного йода. Применяют для обработки кожи пациентов до и после операций. В виде 0,5-1% растворов используют для лечения ран, ожогов, при инфекционных

поражениях кожи. В вагинальных суппозиториях назначают при острых и хронических вагинитах (трихомониаз, кандидоз).

Йодоформ♠ - органическое соединение йода, способное высвобождать активный йод. Применяют в виде присыпок и мазей (5-10%) при лечении инфицированных ран.

Йодинол♠ - водный раствор, содержащий йод, калия йодид и поливиниловый спирт. Применяют наружно при хронических тонзиллитах, гнойном отите, трофических язвах.

27.2. Соединения ароматического ряда (группа фенола)

Фенол действует в основном на вегетативные формы бактерий, грибов и мало - на споры. Используют в виде 3-5% растворов для дезинфекции белья, предметов ухода за больными. Оказывает выраженное раздражающее и прижигающее действие. Всасываясь через кожу, может вызывать головокружение, угнетение дыхания, судороги, сосудистый коллапс. Поэтому препарат не следует применять для обеззараживания кожи и слизистых оболочек.

Резорцинол (Резорцин♠) действует на вегетативные формы бактерий и грибов. Применяют при бактериальных и грибковых поражениях кожи в виде 2-5% растворов и 5-10% мазей.

Деготь березовый содержит фенол и его производные. Оказывает антисептическое и инсектицидное действие. В сочетании с трибромфенолятом висмута и висмута оксидом комплексом (Ксероформ*) и клещевины обыкновенной семян маслом (Касторовое масло*) входит в состав линимента бальзамического по А.В. Вишневскому* (мазь Вишневского), который применяют для лечения ран, язв.

27.3. Соединения алифатического ряда

Этанол (Спирт этиловый♠) 70-95% денатурирует белки и оказывает бактерицидное действие. Применяют для обработки кожи пациентов и рук хирурга.

Формальдегид действует на бактерии, грибы, вирусы. Растворы формальдегида 0,5-1% применяют как дезинфицирующие и дезодорирующие средства для обработки кожи ног, а также для дезинфекции инструментов.

Метенамин (Уротропин♠) в кислой среде высвобождает формальдегид. Применяют внутрь в таблетках при инфекциях мочевыводящих путей.

27.4. Красители

Бриллиантовый зеленый применяют наружно в виде 1-2% водных или спиртовых растворов для смазывания кожи при пиодермии и краев век при блефарите.

Метилтиониния хлорид (Метиленовый синий♠) по сравнению с бриллиантовым зеленым менее эффективен. Применяют в виде 1% спиртового раствора при пиодермиях, а также в концентрации 0,02% для промывания уретры, мочевого пузыря.

Этакридин (Риванол♠) используют в растворах 0,05-0,1% для лечения ран, промывания полостей при гнойных процессах. Для лечения кожных заболеваний применяют 1% мазь, 5-10% пасты.

27.5. Окислители

Калия перманганат оказывает выраженное противомикробное действие за счет выделения атомарного кислорода. Обладает также дезодорирующими свойствами. Растворы препарата 0,01-0,05% используют для промывания ран, полоскания рта и горла, спринцевания, промывания мочеиспускательного канала. В более высоких концентрациях (2-5%) калия перманганат оказывает вяжущее и прижигающее действие, которое может быть использовано при лечении язв, ожогов.

Раствор водорода пероксида (Перекись водорода♠; 3%) при контакте с тканями под влиянием фермента каталазы разлагается с выделением молекулярного кислорода, который по сравнению с атомарным кислородом оказывает значительно более слабое антисептическое действие. Вследствие интенсивного выделения кислорода раствор перекиси водорода сильно вспенивается. Образующаяся пена уносит с поверхности кожи и из раневых полостей частички инородных тел и омертвевших тканей, сгустки крови, гной и таким образом способствует очищению ран. Препарат применяют для обработки загрязненных и гнойных ран, для полоскания рта при стоматитах, ангинах.

27.6. Производные нитрофурана

Из производных нитрофурана в качестве антисептика используют нитрофурал (Фурацилин*), эффективный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Водный раствор нитрофурала 0,02% используют для полоскания рта и горла при стоматитах, ангинах, для промывания гнойных ран.

27.7. Кислоты и щелочи

Борную кислоту в виде 2% раствора применяют в глазной практике, а 3% - при дерматитах, пиодермиях.

10% раствор аммиака (нашатырный спирт) содержит 9,5-10,5% аммиака. Обладает антисептическими и моющими свойствами. Используют для мытья рук медицинского персонала перед хирургическими операциями (25 мл на 5 л воды).

27.8. Соли металлов

Соли Hg, Ag, Zn, Bi и некоторых других металлов связывают сульфгидрильные группы (SH-группы) ферментов микроорганизмов и оказывают бактерицидное действие. В более высоких концентрациях эти соединения проявляют вяжущие и прижигающие свойства.

Растворы Ртути дихлорида♠ (сулема) 1:1000-1:500 применяют для дезинфекции белья, предметов ухода за больными. Ртути дихлорид обладает высокой токсичностью; легко всасывается через кожу. Может вызывать тяжелые отравления. Для лечения отравлений соединениями ртути используют димеркаптопропансульфонат натрия (Унитиол*), натрия тиосульфат.

Другие соли Hg (Ртути оксицианид♠, Ртути окись желтая♠) менее токсичны и применяются в качестве антисептиков при конъюнктивитах, блефаритах, а ртути амидохлорид - при инфекциях кожи.

Серебра нитрат в концентрациях до 2% оказывает противомикробное действие, а в более высоких концентрациях действует как прижигающее средство. В малых концентрациях серебра нитрат применяют при инфекционных заболеваниях глаз (трахома, конъюнктивиты), а в более высоких - при лечении кожных язв,эрозий, трещин, а также для удаления избыточных грануляций, бородавок.

Серебра протеинат (Протаргол♠) применяют как антисептическое и вяжущее средство в глазной практике и при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей.

Цинка сульфат как антисептическое и вяжущее средство используют в растворах при конъюнктивитах, ларингитах, уретритах.

Трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс (Ксероформ♠) - соединение висмута. Обладает вяжущими и слабыми антисептическими свойствами. Входит в состав линимента бальзамического по А.В. Вишневскому*.

27.9. Детергенты

Детергенты - вещества, обладающие высокой поверхностной активностью. В связи с этим могут оказывать антисептическое и моющее действие. Различают анионные и катионные детергенты. К анионным детергентам относят обычные мыла (натриевые или калиевые соли жирных кислот). В качестве антисептиков используют в основном катионные детергенты, в частности бензалкония хлорид, цетилпиридиния хлорид, бензилдиметил-миристоиламинопропиламмоний (Мирамистин*).

Бензалкония хлорид оказывает противобактериальное, противопротозойное и спермицидное действие. Применяют для обработки кожи, слизистых оболочек, ран, промывания мочевого пузыря, уретры, а также с целью контрацепции у женщин.

Цетилпиридиния хлорид в составе препарата церигель применяют для обработки рук перед операциями.

Мирамистин* используют в виде 0,01% раствора для лечения инфицированных ран, ожогов, в качестве антисептика в стоматологической практике, при лечении инфекционных заболеваний ЛОР-органов, мочеполовой системы. Не следует допускать попадания в глаза.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Выделяют противобактериальные, противогрибковые, противовирусные и противопротозойные средства. К химиотерапевтическим средствам относят также противогельминтные (противоглистные) средства.

Существуют общие правила назначения химиотерапевтических средств - основные принципы химиотерапии:

1) определение возбудителя инфекционного заболевания;
2) определение чувствительности данного возбудителя к химиотерапевтическим средствам и выбор наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов;
3) возможно более раннее начало лечения (при угрожающем состоянии больного, не дожидаясь определения возбудителя, назначают химиотерапевтические средства с широким спектром действия);
4) применение достаточно высоких доз химиотерапевтических средств (первая доза, как правило, удваивается - ударная доза);
5) проведение полного курса лечения (преждевременное прекращение лечения способствует образованию устойчивых форм возбудителя);
6) при необходимости комбинированное применение химиотерапевтических средств для повышения их эффективности и предупреждения развития устойчивых форм возбудителя.

Глава 28. Противобактериальные средства

Химиотерапевтические противобактериальные средства отличаются от антисептиков:

1) большей избирательностью действия (каждый препарат имеет определенный спектр противобактериального действия);
2) меньшей токсичностью.

Выделяют антибиотики и синтетические противобактериальные средства.

28.1. Антибиотики

К этой группе лекарственных средств относят продукты жизнедеятельности микроорганизмов (чаще всего грибов) и их синтетические производные.

По характеру противобактериального действия различают бактерицидные антибиотики (вызывают гибель бактерий) и антибиотики, действующие бактериостатически (препятствуют росту и размножению бактерий).

К антибиотикам, которые в основном действуют бактерицидно, относят, в частности, пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, полимиксины.

Преимущественно бактериостатически действуют тетрациклины, хлорамфеникол, макролиды, линкозамиды.

Один и тот же антибиотик может действовать бактерицидно на одни бактерии и бактериостатически - на другие.

По спектру противобактериального действия среди антибиотиков выделяют:

1) средства, действующие преимущественно на грамположительные микроорганизмы (например, бензилпенициллины);
2) средства, действующие преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы (например, полимиксины);
3) антибиотики широкого спектра действия.

По механизмам противобактериального действия выделяют антибиотики, которые нарушают у бактерий:

1) клеточную стенку;
2) синтез белка;
3) проницаемость цитоплазматической мембраны;

4) синтез рибонуклеиновой кислоты (РНК).

28.1.1. Антибиотики, нарушающие клеточную стенку бактерий

Большинство бактерий, кроме клеточной мембраны (цитоплазматическая мембрана), имеет снаружи клеточную стенку, которая содержит слои пептидогликана (длинные цепи дисахарида, соединенные пептидными мостиками). Грамотрицательные бактерии имеют дополнительно наружную оболочку.

Средства, нарушающие клеточную стенку бактерий, препятствуют синтезу пептидогликана или нарушают связи между цепями пептидогликана. При этом прочность клеточной стенки снижается и растущие бактерии погибают.

К антибиотикам, нарушающим клеточную стенку бактерий, относят β-лактамные антибиотики, гликопептидные антибиотики, циклосерин и бацитрацин.

28.1.1.1. β-лактамные антибиотики

Молекулы этих антибиотиков содержат β-лактамное кольцо - лактонный цикл, включающий азот.

Среди β-лактамных антибиотиков выделяют пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы.

28.1.1.1.1. Пенициллины

Различают биосинтетические и полусинтетические пенициллины. К биосинтетическим пенициллинам относят бензилпенициллины и феноксиметилпенициллин.

28.1.1.1.1.1. Бензилпенициллины

Бензилпенициллины нарушают связи между цепями пептидогликана клеточной стенки бактерий - снижают активность транспептидазы, которая способствует образованию пептидных мостиков, соединяющих цепи пептидогликана. В результате нарушается прочность клеточной стенки бактерий, что проявляется бактерицидным эффектом.

Бензилпенициллины высокоэффективны в отношении стрептококков, пневмококков, бледной трепонемы, палочки сибирской язвы, возбудителя газовой гангрены. Несколько меньше к бензилпенициллинам чувствительны менингококки, гонококки.

Большинство штаммов стафилококков приобрели устойчивость к бензилпенициллинам (вырабатывают пенициллиназу - фермент, который разрушает молекулы бензилпенициллинов).

В медицинской практике применяют в основном бензилпенициллин (Бензилпенициллина натриевую соль*), бензатина бензилпенициллин. Указанные препараты вводят внутримышечно. Бензилпенициллин, кроме того, можно вводить внутривенно и в спинномозговую жидкость.

При внутримышечном введении препараты различаются по скорости наступления эффекта, концентрации в крови, длительности действия.

После введения бензилпенициллина в крови быстро создается высокая концентрация препарата, которая удерживается около 4 ч. Препарат особенно показан при острых бактериальных инфекциях: острых стрептококковых инфекциях, крупозной пневмонии (вызывается пневмококками), сибирской язве и др.

Бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1♠) после внутримышечного введения всасывается очень медленно; концентрация в крови невысокая; длительность действия препарата составляет в зависимости от дозы 1-2 нед. Применяют для лечения сифилиса и профилактики сезонных обострений ревматизма.

28.1.1.1.1.2. Феноксиметилпенициллин

По спектру противомикробного действия феноксиметилпенициллин похож с бензилпенициллинами, в отличие от них устойчив к действию HCl желудочного сока.

Препарат назначают внутрь 4 раза в сутки.

Полусинтетические пенициллины, устойчивые к пенициллиназе. В настоящее время применяют оксациллин.

Основным показанием к их назначению являются стафилококковые инфекции, устойчивые к бензилпенициллинам. В отношении других возбудителей, чувствительных к бензилпенициллинам, препараты менее эффективны.

28.1.1.1.1.3. Пенициллины широкого спектра действия *Аминопенициллины* (амоксициллин, ампициллин)эффективны вотношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. В

частности, эти препараты применяют в качестве препаратов резерва при бациллярной дизентерии, брюшном тифе.

Амоксициллин лучше, чем ампициллин, всасывается в ЖКТ; применяют при острых инфекциях ЛОР-органов, бронхов, мочевыводящих путей.

Аминопенициллины не действуют на микроорганизмы, которые вырабатывают пенициллиназу. Поэтому аминопенициллины целесообразно назначать вместе с ингибиторами пенициллиназы - сульбактамом или клавулановой кислотой. Применяют комбинированные препараты - ампициллин+сульбактам, амоксиклав*(амоксициллин+клавулановая кислота).

Карбоксипенициллины (карбенициллин, карфециллин) и уреидопенициллины (азлоциллин) - антибиотики широкого спектра действия. В отличие от аминопенициллинов действуют на синегнойную палочку (антисинегнойные пенициллины).

28.1.1.1.1.4. Побочные эффекты пенициллинов

Пенициллины малотоксичны, однако чаще, чем другие антибиотики, вызывают аллергические реакции. Возможен анафилактический шок.

28.1.1.1.2. Цефалоспорины

Антибиотики широкого спектра действия. Действуют на стафилококки, устойчивые к бензилпенициллинам. Выделяют 4 поколения цефалоспоринов (табл. 3).

Таблица 3. Основные препараты цефалоспоринов

Препарат	**Путь введения**	
	внутримышечно	**внутрь**
I поколение		
Цефазолин	+	
Цефалексин		+
II поколение		
Цефокситин	+	
Цефуроксим	+	
Цефаклор		+
III поколение		
Цефотаксим	+	
Цефтриаксон	+	
Цефтазидим	+	
Цефиксим		+
IV поколение		
Цефпиром	+	
Цефипим	+	

Цефалоспорины I поколения действуют на грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки, пневмококки), клебсиеллы, кишечную палочку.

Цефалоспорины II поколения, кроме того, эффективны в отношении менингококков, гонококков, гемофильной палочки. Некоторые препараты (например, цефокситин) действуют на бактероиды.

Цефалоспорины III поколения в меньшей степени действуют на грамположительную флору и в большей степени - на грамотрицательные бактерии. Высокоэффективны в отношении гонококков, менингококков, гемофильной палочки, протея. Некоторые препараты (в частности цефтазидим) применяют при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой.

Цефалоспорины IV поколения действуют на грамположительные и грамотрицательные бактерии; эффективны в отношении синегнойной палочки и протея.

Побочные эффекты цефалоспоринов: аллергические реакции; возможна нефротоксичность, особенно при применении препаратов I поколения.

28.1.1.1.3. Карбапенемы

Препараты этой группы (меропенем и имипенем) - антибиотики сверхширокого спектра действия. Вводят внутримышечно или внутривенно при пневмониях, инфекциях ЖКТ, мочевыводящих путей, менингитах, сепсисе.

Имипенем инактивируется дегидропептидазой почек, поэтому его назначают вместе с ингибитором этого фермента (циластатином); комбинированный препарат имипенема и циластатина - Тиенам♣.

28.1.1.1.4. Монобактамы

Азтреонам действует на грамотрицательные бактерии: гонококки, менингококки, гемофильную, синегнойную, кишечную палочки, шигеллы, сальмонеллы и др. Вводят внутримышечно или внутривенно при менингите, сепсисе, пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, вызванных чувствительными к препарату бактериями.

28.1.1.2. Гликопептидные антибиотики

Ванкомицин действует бактерицидно, преимущественно на грамположительные бактерии. Один из немногих препаратов, эффективных в отношении метициллинрезистентных стафилококков.

Применяют при тяжелых стафилококковых и стрептококковых инфекциях; эффективен при псевдомембранозном колите (вызывается *Clostridium difficile).* Вводят внутривенно; при псевдомембранозном колите назначают внутрь.

Сходными свойствами обладает тейкопланин.

28.1.1.3. Циклосерин

Антибиотик широкого спектра действия. Нарушает синтез пептидогликана. Применяют в основном при туберкулезе.

28.1.1.4. Бацитрацин

Антибиотик широкого спектра действия. Нарушает транспорт элементов пептидогликана через цитоплазматическую мембрану. Применяют местно.

28.1.2. Антибиотики, нарушающие синтез белка

К этому ряду антибиотиков относят аминогликозиды, тетрациклины, хлорамфеникол, макролиды, линкозамиды.

28.1.2.1. Аминогликозиды

Выделяют 3 поколения аминогликозидов:

- I поколение - стрептомицин, канамицин, неомицин;
- II поколение - гентамицин, тобрамицин;
- III поколение - амикацин, нетилмицин. Аминогликозиды - антибиотики широкого спектра действия.

Не действуют на анаэробные бактерии.

Аминогликозиды нарушают начальные этапы синтеза белка на рибосомах бактерий, а также изменяют проницаемость цитоплазматической мембраны. Действие аминогликозидов бактерицидно.

Стрептомицин применяют при чуме, туляремии, туберкулезе. Вводят внутримышечно.

Канамицин применяют при устойчивости микобактерий туберкулеза к стрептомицину.

Неомицин более токсичен; применяют только местно. Препарат не всасывается при энтеральном введении и может назначаться внутрь при энтеритах, а также для подавления микробной флоры кишечника перед хирургическими операциями.

Аминогликозиды II поколения (гентамицин и тобрамицин) эффективны в отношении стафилококков, кишечной палочки, клебсиелл, протея, бруцелл и др. В отличие от препаратов I поколения действуют на синегнойную палочку. Вводят внутримышечно, внутривенно.

Аминогликозиды III поколения (амикацин, нетилмицин) отличаются эффективностью в отношении бактерий, устойчивых к другим аминогликозидам. Вводят внутримышечно, внутривенно.

Применяют аминогликозиды в основном при тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными к аминогликозидам микроорганизмами (сепсис, перитонит, инфекции мочевыводящих путей, пневмонии, раневые и ожоговые инфекции).

Побочные эффекты аминогликозидов: ототоксическое действие (снижение слуха, вестибулярные нарушения), нефротоксичность, аллергические реакции. В больших дозах аминогликозиды могут ухудшать нервно-мышечную передачу и усиливать действие курареподобных средств.

28.1.2.2. Тетрациклины

Тетрациклины - антибиотики широкого спектра действия. Нарушают синтез белков на рибосомах бактерий. Действуют бактериостатически.

Доксициклин (Вибрамицин♠) назначают внутрь. В кишечнике всасывается почти полностью (около 90%). Длительность действия составляет 12 ч (назначают 2 раза в сутки).

Тетрациклин всасывается в кишечнике не полностью (около 60%). Длительность действия составляет 6 ч.

Применяют тетрациклины (чаще всего доксициклин) при риккетсиозах (в частности при сыпном тифе), холере, чуме, бруцеллезе, хламидиозе легких и мочеполовой системы.

Побочные эффекты тетрациклинов: тошнота, рвота, кандидоз кишечника (связан с подавлением нормальной микрофлоры кишечника), нарушения функций печени. В раннем возрасте возможны нарушения развития костной ткани и зубов. Поэтому тетрациклины не рекомендуют назначать детям до 8 лет, беременным и кормящим женщинам.

28.1.2.3. Хлорамфеникол (Левомицетин♠)

Антибиотик широкого спектра действия. Нарушает синтез белков на рибосомах бактерий. На большинство чувствительных микроорганизмов действует бактериостатически.

Хлорамфеникол высокоэффективен при инфекциях, вызванных гемофильной палочкой. Препарат резерва при брюшном тифе, риккетсиозах, чуме, бруцеллезе, хламидиозе.

Применение хлорамфеникола ограничено его угнетающим влиянием на кроветворение (возможны лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия). Препарат противопоказан новорожденным.

28.1.2.4. Макролиды и близкие к ним антибиотики

Макролиды нарушают конечный этап синтеза белка на рибосомах бактерий. На большую часть чувствительных микроорганизмов действуют бактериостатически. Хорошо проникают в клетки организма, зараженные бактериями. Эффективны в отношении ряда внутриклеточных возбудителей инфекций (хламидии, микоплазмы, легионеллы и др.). Действуют на стафилококки, стрептококки, гемофильную палочку.

Рокситромицин (Рулид*) и кларитромицин назначают внутрь 2 раза в сутки, азитромицин (Сумамед*) - 1 раз, а эритромицин - 4 раза в сутки.

Побочные эффекты макролидов: тошнота, нарушения слуха, функций печени, аллергические реакции.

28.1.2.5. Линкозамиды

Линкозамиды сходны по механизму действия с макролидами. Эффективны в отношении стафилококков, стрептококков, пневмококков, а также бактероидов. Хорошо проникают в костную ткань.

Клиндамицин назначают внутрь 4 раза в сутки при инфекционных заболеваниях ЛОР-органов, костной ткани, органов брюшной полости, вызванных чувствительными микроорганизмами.

Линкомицин менее активен и чаще вызывает побочные эффекты.

Побочные эффекты линкозамидов: нарушения функций печени, кожные высыпания; возможен псевдомембранозный колит, связанный с подавлением нормальной микрофлоры кишечника.

28.2. Синтетические противобактериальные средства

Выделяют:

1) средства, нарушающие обмен фолиевой кислоты;
2) фторхинолоны;
3) производные нитроимидазола;
4) производные 8-аминохинолина;
5) нитрофураны;
6) производные хиноксалина.

28.2.1. Средства, нарушающие обмен фолиевой кислоты

К средствам, нарушающим обмен фолиевой кислоты, относят:

- сульфаниламиды;

• производные диаминопиримидина;
• ко-тримоксазол.

В отличие от человека, который получает фолиевую кислоту с пищей, микроорганизмы синтезируют фолиевую кислоту, необходимую для образования пуринов, пиримидинов и синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и РНК (рис. 27).

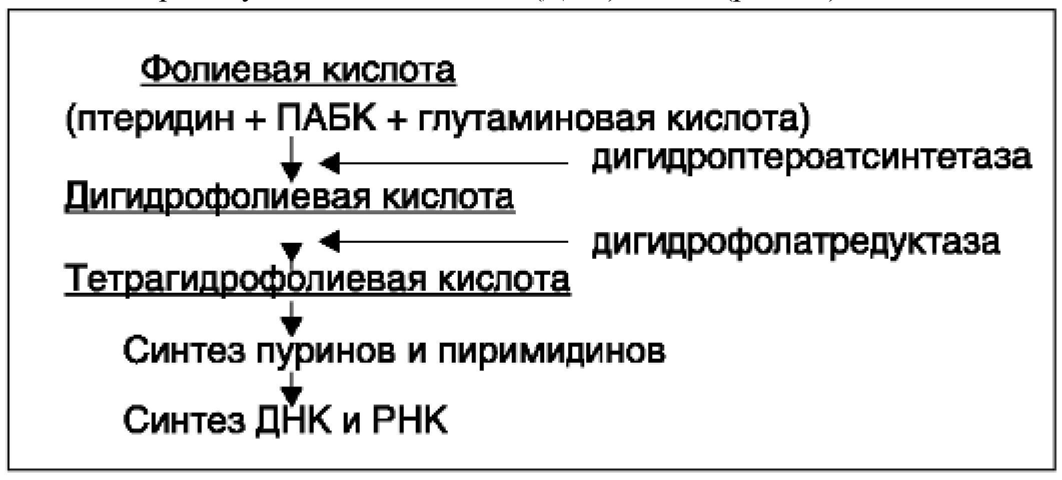


Рис. 27. Обмен фолиевой кислоты (схема)

28.2.1.1. Сульфаниламиды

Сульфаниламиды сходны по строению с парааминобензойной кислотой, которая входит в состав фолиевой кислоты. Конкурируя с парааминобензойной кислотой, сульфаниламиды ингибируют дигидроптероатсинтетазу и таким образом нарушают обмен фолиевой кислоты.

Сульфаниламиды оказывают бактериостатическое действие. Эффективны в отношении стрептококков, пневмококков, гемофильной палочки, хламидий, нокардий.

В меньшей степени к сульфаниламидам чувствительны гонококки, менингококки, кишечная палочка, бруцеллы, холерный вибрион; устойчивы многие штаммы шигелл, стафилококков.

Сульфаниламиды действуют на токсоплазмы и плазмодии малярии.

Применяют сульфаниламиды при токсоплазмозе, нокардиозе, конъюнктивитах, реже при острых инфекциях мочевыводящих путей, кишечника, бронхов.

Сульфадиазин (Сульфазин♠), сульфаэтидол (Этазол♠), сульфадимидин (Сульфадимезин♠) назначают внутрь 4-6 раз в сутки, сульфадиметоксин - 1 раз в сутки, сульфален - 1 раз в неделю.

Сульфацетамид (Сульфацил-натрий*) применяют в растворе в виде глазных капель при конъюнктивитах, блефаритах 4-6 раз в день.

Сульфакарбамид (Уросульфан♠) в значительной части выделяется в неизмененном виде почками. Назначают внутрь при острых инфекциях мочевыводящих путей 3-4 раза в день.

Фталилсульфатиазол (Фталазол♠) и сульфагуанидин (Сульгин♠) плохо всасываются в ЖКТ. Назначают внутрь при кишечных инфекциях 4-6 раз в сутки.

Побочные эффекты сульфаниламидов: тошнота, рвота, кристаллурия, нарушения системы крови, функций печени, периферические невриты, аллергические реакции.

28.2.1.2. Производные диаминопиримидина

Триметоприм и пириметамин (Хлоридин*) нарушают обмен фолиевой кислоты, ингибируя дигидрофолатредуктазу. По спектру действия эти соединения сходны с сульфаниламидами. Триметоприм в большей степени действует на бактерии, а пириметамин - на простейшие (плазмодии малярии, токсоплазмы).

Триметоприм действует бактериостатически. Длительность действия составляет 12 ч. Иногда применяют при острых инфекциях мочевыводящих путей.

Значительно чаще триметоприм комбинируют с сульфаниламидами. Такие комбинации оказывают бактерицидное действие и имеют более широкий противобактериальный спектр.

28.2.1.3. Ко-тримоксазол

Ко-тримоксазол (Бисептол♠, Бактрим♠) - комбинированный препарат (таблетки и др.), содержащий сульфаметоксазол и триметоприм.

Действует бактерицидно. Назначают 2 раза в сутки. Препарат первого ряда при нокардиозе, иерсиниозе, инфекциях, вызванных моракселлой, гемофильной палочкой, пневмоцистами. В качестве препарата резерва эффективен при инфекциях, вызванных стафилококками, гонококками, менингококками, шигеллами, сальмонеллами, кишечной палочкой, хламидиями, легионеллами, клебсиеллами, бруцеллами, холерным вибрионом.

Применяют ко-тримоксазол при инфекциях дыхательных путей (обострения хронического бронхита, пневмоцистная пневмония и др.), нокардиозе, отитах, синуситах, пиелонефрите, цистите, уретрите, простатите, инфекциях ЖКТ, кожи.

Побочные эффекты ко-тримоксазола: кожно-аллергические реакции, нарушения системы крови, функций печени, кристаллурия.

28.2.2. Фторхинолоны

Одна из наиболее современных групп синтетических противобактериальных средств.

Предшественником фторхинолонов была налидиксовая кислота (Неграм*; производное нафтиридина). Этот препарат действует на грамотрицательные бактерии и его применяют при инфекциях мочевыводящих путей.

Введение фтора в хинолоновый цикл увеличило спектр противомикробного действия соединений. Фторхинолоны действуют бактерицидно на грамотрицательные и грамположительные бактерии; эффективны в отношении синегнойной палочки.

Механизм действия фторхинолонов объясняют их способностью ингибировать ДНК-гиразу микроорганизмов (фермент, способствующий суперспирализации ДНК).

Различают:

1) монофторхинолоны - ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин;

2) дифторхинолоны - спарфлоксацин, ломефлоксацин;

3) трифторхинолоны.

Препараты различаются по преимущественному влиянию на определенные виды бактерий, а также по длительности действия.

Ципрофлоксацин (Ципринол♠, Цифран♠) действует на кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, гонококки, менингококки, хламидии, клебсиеллы, гемофильную палочку, синегнойную палочку, стафилококки, холерный вибрион. Малоэффективен в отношении стрептококков, пневмококков.

Нечувствительны к ципрофлоксацину трепонемы, грибы, вирусы.

Ципрофлоксацин - препарат выбора при брюшном тифе, бациллярной дизентерии. Применяют также при инфекционных заболеваниях ЦНС, ЛОР-органов, мочеполовой системы (в частности при гонорее), костной ткани. Препарат назначают внутрь 2 раза в сутки; в тяжелых случаях (менингит, сепсис) вводят внутривенно.

Побочные эффекты ципрофлоксацина: тошнота, рвота, метеоризм, диарея, нарушения функций печени, головная боль, аллергические реакции.

Как и другие фторхинолоны, ципрофлоксацин противопоказан детям до 18 лет, беременным и кормящим женщинам в связи с возможным неблагоприятным влиянием на развитие хрящевой ткани в период роста.

Офлоксацин (Таривид♠) сходен по свойствам с ципрофлоксацином; несколько эффективнее в отношении грамположительных бактерий. Назначают 1 раз в сутки.

Спарфлоксацин особенно эффективен при инфекциях дыхательных путей (бронхиты, пневмонии), вызванных пневмококками, стафилококками, гемофильной палочкой, хламидиями, микобактериями туберкулеза. Назначают 1 раз в сутки.

28.2.3. Производные нитроимидазола

Метронидазол (Клион♠) чаще всего применяют в качестве противопротозойного средства при амебиазе, трихомониазе, лямблиозе.

Кроме того, метронидазол эффективен в отношении некоторых анаэробных бактерий: бактероидов, *Clostridium difficile, Helicobacter pylori.*

Противобактериальное действие метронидазола используют при инфекциях, вызванных бактероидами, псевдомембранозном колите, язвенной болезни (для эрадикации *Helicobacter pylori).*

Побочные эффекты метронидазола: тошнота, рвота, металлический привкус, диарея, головная боль, атаксия, кожные высыпания, нарушения системы крови.

Сходными с метронидазолом свойствами обладает тинидазол.

28.2.4. Производные 8-оксихинолина

Нитроксолин (5-НОК♠) - противобактериальное средство широкого спектра действия. Применяют в основном при инфекциях мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит).

Побочные эффекты: тошнота, рвота, кожно-аллергические реакции, реже атаксия, периферические невриты.

28.2.5. Нитрофураны

Противомикробные средства широкого спектра действия. Помимо бактерий, действуют на трихомонады, лямблии.

Нитрофурантоин (Фурадонин♠) применяют при инфекциях мочевыводящих путей, фуразолидон - при кишечных инфекциях, трихомонадном кольпите.

Побочные эффекты нитрофуранов: тошнота, рвота, головная боль, нистагм, нарушения функций печени; при длительном применении - интерстициальный пневмонит (возможно развитие фиброза легких), периферические нейропатии, лейкопения, анемия.

28.2.6. Производные хиноксалина

Высокоэффективные противобактериальные средства широкого спектра действия. Обладают малой терапевтической широтой и

высокой токсичностью. Применяют при неэффективности других противомикробных средств. Назначают только взрослым.

Гидроксиметилхиноксалиндиоксид (Диоксидин♠) применяют местно в виде мази, растворов при раневых инфекциях; вводят в полости (например, при плевритах). При тяжелых гнойных инфекциях (абсцессы легких, перитонит, сепсис) вводят внутривенно.

Хиноксидин* назначают внутрь при тяжелых формах пиелонефрита, холецистита, абсцессах легких, кишечных инфекциях и др.

Побочные эффекты производных хиноксалина: тошнота, рвота, головная боль, судорожные сокращения скелетных мышц, нарушения функций надпочечников, аллергические реакции. Препараты обладают тератогенными, эмбриотоксическими и мутагенными свойствами; противопоказаны при беременности.

28.3. Противотуберкулезные средства

Различают противотуберкулезные средства I и II ряда.

К противотуберкулезным средствам I ряда относят изониазид, рифампицин, этамбутол. Их применяют комбинированно в течение длительного времени. Это повышает эффективность лечения и предупреждает развитие устойчивых форм микобактерий туберкулеза.

При недостаточной эффективности средств I ряда дополнительно назначают противотуберкулезные средства II ряда - пиразинамид, стрептомицин, циклосерин, ломефлоксацин и др.

Изониазид - синтетическое соединение; гидразид изоникотиновой кислоты (к этой же группе относят фтивазид, метазид и др.).

Действует избирательно на микобактерий туберкулеза (нарушает синтез миколиевых кислот в клеточной стенке). Оказывает бактерицидное действие на делящиеся микобактерии и бактериостатическое - на покоящиеся микобактерии.

Эффективен в отношении микобактерий, которые находятся не только внеклеточно, но и внутри клеток (например, в макрофагах), а также в казеозных очагах. Препарат обычно назначают внутрь или внутримышечно.

Побочные эффекты изониазида: периферические невриты (нарушает обмен пиридоксина), бессонница, возбуждение, нарушения функций печени, аллергические реакции.

Рифампицин - антибиотик широкого спектра действия. На микобактерий туберкулеза действует бактерицидно, нарушая синтез РНК. Эффективен в отношении внутриклеточных форм бактерий и микобактерий в казеозных очагах. Препарат назначают внутрь или внутривенно.

К рифампицину быстро развивается устойчивость микобактерий. Поэтому препарат назначают только в комбинациях с другими противотуберкулезными средствами.

Побочные эффекты рифампицина: тошнота, головокружение, атаксия, нарушения функций печени, аллергические реакции, окрашивание слюны, пота, мочи в оранжевый цвет. Рифампицин - индуктор микросомальных ферментов печени, поэтому при одновременном назначении других лекарственных средств эффективность этих средств может снижаться.

Этамбутол - синтетическое противотуберкулезное средство. Действует туберкулостатически. Устойчивость микобактерий к этамбутолу развивается медленно. Препарат назначают внутрь.

Побочные эффекты этамбутола: тошнота, головная боль, неврит зрительного нерва (нарушается цветовое зрение), артралгии, кожные сыпи.

Глава 29. Противогрибковые средства

Заболевания, вызываемые патогенными грибами, называют микозами. Различают дерматомикозы (поражения кожи, слизистых оболочек, волос, ногтей) и системные (глубокие) микозы (аспергиллез, криптококкоз и др.).

Дрожжеподобные грибы *(Candida)* могут вызывать как поверхностный, так и системный микоз (кандидамикоз).

В качестве противогрибковых средств применяют некоторые антибиотики, а также синтетические средства.

29.1. Антибиотики

К полиеновым антибиотикам относят амфотерицин В, нистатин, леворин. Эти антибиотики необратимо соединяются с эргостеролом клеточной мембраны грибов и образуют ионные каналы, через которые из клетки удаляются ионы калия, магния. В зависимости от дозы препараты оказывают фунгистатическое или фунгицидное действие.

Амфотерицин В вводят внутривенно. Эффективен при системных микозах: криптококкозе, бластомикозе, кокцидиоидомикозе, гистоплазмозе, в меньшей степени при аспергиллезе. Препарат эффективен при системном и поверхностном кандидамикозе.

Побочные эффекты амфотерицина В: нарушения функций почек, периферической нервной системы, гипокалиемия, гипомагниемия, сердечные аритмии, нарушения системы крови.

Нистатин более токсичен, чем амфотерицин В, поэтому его применяют только местно при кандидамикозе кожи, слизистых оболочек, ЖКТ (не всасывается в кишечнике).

Леворин сходен по свойствам и применению с нистатином.

Гризеофульвин эффективен при дерматомикозах: эпидермофитии, микроспории, трихофитии (поражения кожи, волос, ногтей).

Связывается в микротрубочках грибов с белком тубулином и препятствует росту и делению клеток - фунгистатическое действие.

Препарат назначают внутрь. Накапливается в клетках, образующих кератин, и препятствует их заражению возбудителями дерматомикозов. Полное выздоровление наступает после естественного отторжения пораженных тканей. Поражения ногтей (онихофитии) лечат 6-12 мес.

Побочные эффекты гризеофульвина: диспепсия, нарушения функций ЦНС, печени, лейкопения, фотосенсибилизация кожи, аллергические реакции.

29.2. Синтетические противогрибковые средства

29.2.1. Антиметаболиты

Флуцитозин эффективен при криптококкозе, системном кандидамикозе. В клетках грибов превращается в 5-фторурацил и нарушает синтез ДНК и белков.

Назначают флуцитозин внутрь или внутривенно (капельно) в комбинации с амфотерицином В при криптококкозе (в частности при криптококкозном менингите), кандидамикозе ЦНС, мочевыводящих путей и др.

Побочные эффекты флуцитозина: диспепсия, угнетение костного мозга, нарушения функций печени, алопеция (облысение).

29.2.2. Азолы

Нарушают синтез эргостерола клеточной мембраны грибов на одном из промежуточных этапов. Эффективны при системных микозах, дерматомикозах, кандидамикозе. Препарат действуют фунгицидно.

Имидазолы. Одним из первых соединений этого ряда был миконазол. Препарат может применяться внутрь и парентерально. Однако в связи с токсичностью в настоящее время миконазол применяют в основном местно при дерматомикозах и поверхностном кандидамикозе.

Для системного и местного действия используют кетоконазол (Низорал♠). Препарат применяют при гистоплазмозе, бластомикозе, кокцидиоидомикозе, а также при дерматомикозах и кандидамикозе.

Побочные эффекты кетоконазола: диспепсия, гепатотоксичность, нарушение синтеза тестостерона (снижение либидо, импотенция) и гидрокортизона.

Только местно (при дерматомикозах, кандидамикозе кожи и слизистых оболочек) используют клотримазол, эконазол и др.

Триазолы по сравнению с имидазолами в целом более эффективны и менее токсичны.

Флуконазол высокоэффективен при криптококкозе, дерматомикозах, системном и поверхностном кандидамикозе. Препарат применяют также при гистоплазмозе, бластомикозе.

Итраконазол сходен по свойствам с флуконазолом; отличается высокой эффективностью при аспергиллезе.

Побочные эффекты триазолов: диспепсия, головные боли, нарушения функций печени, аллергические реакции.

29.2.3. Аллиламины

Тербинафин (Ламизил♠) нарушает начальный этап синтеза эргостерола в клеточной мембране грибов. При назначении внутрь быстро накапливается в роговом слое кожи и ее придатках (волосы, ногти).

Применяют внутрь и местно при дерматомикозах и поверхностном кандидамикозе. Высокоэффективен при онихомикозах (поражения ногтей).

Побочные эффекты тербинафина: тошнота, диарея, головная боль, головокружение, кожный зуд, сыпи, артралгии, миалгии.

29.2.4. Разные противогрибковые средства

Аморолфин нарушает синтез эргостерола в клеточной мембране грибов. Назначают местно при дерматомикозах и поверхностном кандидамикозе. В виде лака для ногтей Лоцерил* применяют при онихомикозах.

Циклопирокс сходен по действию с азолами. Применяют местно при дерматомикозах и поверхностном кандидамикозе. При онихомикозах применяют лак для ногтей Батрафен*.

Глава 30. Противовирусные средства

Выделяют ДНК-содержащие вирусы (вирусы герпеса, папиллом, аденовирусы) и РНК-содержащие вирусы (вирусы гриппа, вирусного гепатита, полиомиелита, бешенства).

Особую разновидность представляют РНК-содержащие ретровирусы, к которым относятся вирусы иммунодефицита человека. Обратная транскриптаза этих вирусов на основе РНК образует ДНК, которая может годами храниться в геноме человека, а затем быть источником синтеза РНК вируса. Это проявляется синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Вирусы поражают клетки организма и размножаются, используя резервы этих клеток. После проникновения вируса в клетку происходят депротеинизация (утрата оболочки вируса), репликация (размножение), сборка вирионов и выход их из клетки.

30.1. Средства, нарушающие проникновение вирусов в клетки

Римантадин (Ремантадин♠) - производное адамантана; сходен с амантадином (Мидантаном♠), но превосходит его по противовирусному действию. Препятствует проникновению в клетки вируса гриппа (блокируют pH-чувствительный M_2-проновый канал) и используется в основном для профилактики этого заболевания. Препарат назначают внутрь.

Для профилактики и лечения гриппа используют средства, блокирующие высвобождение вирионов из клеток, - занамивир и осельтамивир. Действие препаратов связывают с блокадой вирусного фермента нейраминидазы.

30.2. Аномальные нуклеотиды

К этой группе соединений относят синтетические производные нуклеотидов (гуанина, аденина, тимидина), нарушающие синтез ДНК или РНК вирусов.

Ацикловир - аналог гуанина. Эффективен в отношении вирусов *Herpes simplex* (простой герпес) и *Herpes zoster*(опоясывающий лишай, ветряная оспа).

Ацикловир проникает в клетки, зараженные вирусом. Под влиянием тимидинкиназы вируса происходит фосфорилирование ацикловира - образуется ацикловира монофосфат. Ферменты клетки производят дальнейшее фосфорилирование с образованием ацикловира трифосфата, который ингибирует ДНК-полимеразу вируса и встраивается в ДНК вируса. В результате синтез ДНК прекращается.

Ацикловир назначают внутрь, а также местно в виде крема, мази; в тяжелых случаях вводят внутривенно.

Валацикловир - пролекарство. По сравнению с ацикловиром обладает более высокой биодоступностью. В организме превращается в ацикловир. Препарат назначают внутрь по тем же показаниям, что и ацикловир.

Ганцикловир эффективен при цитомегаловирусной инфекции (ретинит, пневмония). Препарат может вызывать нарушения системы крови, функций печени. Назначают внутривенно и внутрь по жизненным показаниям.

Рибавирин (Рибамидил♠) ингибирует синтез вирусных ДНК и РНК. Эффективен при герпесе, вирусном гепатите, гриппе. Назначают внутрь и внутривенно. Рибавирин - препарат выбора в отношении респираторно-синцитиального вируса, который вызывает тяжелые пневмонии у новорожденных. В этом случае препарат назначают в виде аэрозоля.

30.3. Средства, применяемые при СПИДе

Аномальные нуклеотиды - зидовудин (Азидотимидин♠), диданозин, ламивудин - ингибируют синтез ДНК вируса иммунодефицита человека. Могут на 1-1,5 года замедлять развитие СПИДа; снижают частоту сопутствующих инфекций.

Ингибиторы протеаз - индинавир, саквинавир - снижают активность протеаз, которые расщепляют полипротеин вируса, образуя функционально активные белки. Назначают совместно с аномальными нуклеотидами.

Средства, применяемые при инфекциях, сопутствующих СПИДу. В связи с нарушением иммунных реакций СПИД сопровождается бактериальными, грибковыми, вирусными и протозойными инфекциями. Поэтому при лечении СПИДа наряду с препаратами, действующими на вирус иммунодефицита человека, назначают другие противовирусные средства, а также противобактериальные, противогрибковые, противопротозойные средства.

Так, препаратом выбора при кандидамикозе и криптококкозном менингите считают флуконазол, при герпетической инфекции - ацикловир, при цитомегаловирусном ретините - ганцикловир, при пневмоцистной пневмонии - ко-тримоксазол, при токсоплазмозном энцефалите - пириметамин+сульфадоксин (Фансидар♠).

При саркоме Капоши применяют препараты интерферонов, доксорубицин, блеомицин.

30.4. Препараты интерферонов

Различают интерферон-α, интерферон-β, интерферон-γ.

Все интерфероны обладают противовирусными, противоопухолевыми и иммуностимулирующими свойствами.

Противовирусные свойства наиболее выражены у интерферона-α. Под влиянием интерферона-α затрудняется проникновение вирусов в клетки, активируется синтез противовирусных клеточных ферментов, нарушаются сборка вирионов и их выход из клетки.

Препараты интерферона-α применяют при гриппе, вирусном гепатите, кондиломах, а также при опухолевых заболеваниях.

Глава 31. Противопротозойные средства

Основные группы противопротозойных средств: противомалярийные средства, противоамебные средства, средства, применяемые при трихомониазе, лямблиозе, токсоплазмозе, лейшманиозе.

31.1. Противомалярийные средства

Различают трехдневную малярию (вызывают *Plasmodium vivax, Plasmodium ovate;* приступы развиваются через 48 ч), четырехдневную малярию (вызывают *Plasmodium malariae;* приступы развиваются через 72 ч) и тропическую малярию (вызывают *Plasmodium falciparum;* приступы развиваются через 36-72 ч).

После укуса человека комаром, зараженным плазмодием малярии, в кровь человека попадают спорозоиты, которые примерно через 30 мин проникают в клетки печени, где превращаются в преэритроцитарные формы плазмодия. По окончанию преэритроцитарного цикла тканевые мерозоиты выходят из клеток печени и внедряются в эритроциты, образуя эритроцитарные формы.

Эритроцитарные циклы развития плазмодия в зависимости от вида малярии через 2-3 сут заканчиваются разрушением эритроцитов. Это проявляется в форме приступа заболевания с повышением температуры, ознобом. Эритроцитарные циклы повторяются длительное время.

Часть эритроцитарных форм образует половые формы плазмодия - гамонты. При укусе комаром больного малярией гамонты проникают в организм комара, где проходят половой цикл развития, заканчивающийся образованием спорозоитов. Таким образом, больной малярией может быть источником заражения других людей.

При трехдневной малярии часть эритроцитарных мерозоитов внедряется в клетки печени, где происходит параэритроцитарный (вторичный тканевой) цикл развития. Параэритроцитарные формы плазмодия могут давать начало эритроцитарным формам и таким образом быть причиной рецидивов заболевания.

Наиболее опасными проявлениями малярии являются приступы заболевания, особенно тяжелые при тропической малярии. Разрушение эритроцитов ведет к закупорке капилляров с нарушением функций различных тканей. Поэтому при лечении малярии прежде всего применяют средства, действующие на эритроцитарные формы плазмодиев и предупреждающие или прекращающие приступы заболевания.

При трехдневной малярии для предупреждения рецидивов заболевания применяют средства, подавляющие параэритроцитарные формы плазмодиев.

Для предупреждения заболевания малярией используют средства, которые действуют на преэритроцитарные формы плазмодиев.

Чтобы предупредить распространение малярии, больным малярией назначают препараты, действующие на гамонты (общественная химиопрофилактика).

Хлорохин (Хингамин♠, Делагил♠) - противомалярийное, противоамебное, иммуносупрессивное и противовоспалительное средство.

Действует на эритроцитарные формы плазмодиев.

В качестве противомалярийного средства хлорохин назначают для купирования и предупреждения приступов малярии. Применяют внутрь и внутривенно.

Сходными свойствами обладает гидроксихлорохин (Плаквенил*).

В случаях устойчивости плазмодиев к хлорохину применяют мефлохин, хинин (алкалоид коры хинного дерева), пириметамин+сульфадоксин (Фансидар♠), доксициклин.

Пириметамин (Хлоридин*) - производное диаминопиримидина - нарушает обмен фолиевой кислоты плазмодиев. Эффективен в отношении преэритроцитарных, эритроцитарных форм плазмодиев и гамонтов. Применяют в основном для индивидуальной химиопрофилактики в районах, где распространена малярия.

Примахин действует на параэритроцитарные формы плазмодиев трехдневной малярии, а также на гамонты.Примахин применяют для профилактики рецидивов трехдневной малярии и для общественной химиопрофилактики заболевания.

31.2. Противоамебные средства

Различают 2 формы дизентерийной амебы:

- трофозоиты, которые могут находиться в просвете кишечника, в стенке кишечника и в печени;
- цисты, которые могут существовать вне организма.

На амебы в просвете кишечника действует хиниофон (Ятрен♠). Кроме того, непрямое действие оказывают тетрациклины (подавляя нормальную микрофлору кишечника, тетрациклины нарушают условия для существования дизентерийных амеб).

На амебы в стенке кишечника и в печени действует эметин (алкалоид ипекакуаны), на амебы в печени -хлорохин.

Универсальное действие на амебы любой локализации (за исключением цист) оказывает метронидазол.

31.3. Средства, применяемые при трихомониазе

Эффективными противотрихомонадными средствами являются нитроимидазолы - метронидазол, аминитрозол (Нитазол♠), тинидазол и др. Эти средства применяют в виде таблеток и вагинальных суппозиториев.

Кроме того, при трихомониазе применяют нитрофураны, в частности фуразолидон.

31.4. Средства, применяемые при лямблиозе

При лямблиозе эффективны нитроимидазолы - метронидазол и др., нитрофураны - фуразолидон,производное акридина - мепакрин (Акрихин♠).

31.5. Средства, применяемые при токсоплазмозе

При токсоплазмозе применяют пириметамин (Хлоридин♠) и сульфаниламиды, а также комбинированные препараты - Фансидар* (пириметамин+сульфадоксин).

31.6. Средства, применяемые при лейшманиозе

Различают системный и кожный лейшманиоз. При обеих формах лейшманиоза применяют препарат сурьмы - солюсурьмин* (вводят внутривенно). При кожном лейшманиозе местно применяют мепакрин (Акрихин*), внутримышечно и местно - Мономицин*.

Глава 32. Противогельминтные (противоглистные) средства

Различают кишечные и внекишечные нематодозы, цестодозы и трематодозы. В европейских странах встречаются в основном кишечные нематодозы и цестодозы, а также трематодозы печени.

32.1. Средства, применяемые при кишечных нематодозах

К нематодам (круглым гельминтам) кишечника относят аскариды, острицы, анкилостомы, власоглав.

Мебендазол (Вермокс*) применяют при аскаридозе, энтеробиозе (инвазия острицами), анкилостомидозе, трихоцефалезе (инвазия власоглавом).

Пирантел применяют при энтеробиозе, аскаридозе, анкилостомидозе. Вызывает вначале сокращения, а затем паралич мышц гельминтов.

Пиперазина адипинат (Пиперазин♠) нарушает нервно-мышечную передачу у гельминтов и вызывает их паралич. Применяют при аскаридозе и энтеробиозе.

Левамизол (Декарис♠) эффективен при аскаридозе и анкилостомидозе; вызывает спастический паралич гельминтов.

32.2. Средства, применяемые при кишечных цестодозах

К цестодам (ленточным гельминтам) относят бычий и свиной цепень, широкий лентец, карликовый цепень, эхинококк.

Празиквантел вызывает спастический паралич гельминтов. Применяют при тениаринхозе (инвазия бычьим цепнем), тениозе (инвазия свиным цепнем), дифиллоботриозе (инвазия широким лентецом), гименолепидозе (инвазия карликовым цепнем).

Кроме того, празиквантел эффективен при трематодозах печени (клонорхоз, описторхоз).

Никлозамид (Фенасал♠) вызывает обездвиживание гельминтов. Применяют при тениаринхозе, дифиллоботриозе, гименолепидозе. При тениозе препарат можно применять только в сочетании с солевыми слабительными для предупреждения возможного цистицеркоза.

При эхинококкозе применяют албендазол или мебендазол.

Глава 33. Противобластомные (противоопухолевые) средства

Противобластомными средствами называют лекарственные вещества, задерживающие развитие злокачественных опухолей (рак, саркома, меланома) и злокачественных поражений крови (лейкемии и др.). Лечение злокачественных новообразований противобластомными средствами обозначают термином «химиотерапия». Химиотерапия злокачественных новообразований может быть использована как самостоятельный метод лечения или как дополнительный к оперативным и радиологическим методам терапии.

В настоящее время с помощью противобластомных средств удается излечивать хорионэпителиому матки, острый лимфолейкоз у детей, лимфогранулематоз, злокачественные опухоли яичка, рак кожи без метастазов.

При некоторых злокачественных новообразованиях (рак предстательной железы, рак яичников и некоторые другие) может быть излечена небольшая часть больных (менее 10%).

В большинстве случаев с помощью химиотерапии злокачественных новообразований достигается лишь временное улучшение состояния больных.

Классификация противобластомных средств

- Цитотоксические средства:
  - алкилирующие средства;
  - антиметаболит;
  - антибиотик;
  - вещества растительного происхождения.
- Гормональные препараты.
- Ферментные препараты.
- Препараты цитокинов.

33.1. Цитотоксические средства

Цитотоксические средства нарушают жизнедеятельность любых клеток, но в первую очередь поражаются клетки с быстрым делением: клетки опухолей, клетки костного мозга, половых желез,ЖКТ. В связи с этим цитотоксические вещества, подавляя рост опухолей, одновременно оказывают угнетающее влияние на костный мозг, половые железы, ЖКТ.

Алкилирующие средства образуют ковалентные алкильные связи между нитями ДНК и таким образом нарушают жизнедеятельность опухолевых клеток.

К алкилирующим средствам относят циклофосфамид, тиотепа (Тиофосфамид*), препараты нитрозомочевины(кармустин, ломустин) и некоторые другие. С алкилирующими средствами сходен по действию цисплатин.

Антиметаболиты сходны по химической структуре с некоторыми естественными соединениями (метаболитами), необходимыми для опухолевых клеток. Вмешиваясь в обмен метаболитов, эти противобластомные средства нарушают рост опухолей. К антиметаболитам

относят метотрексат (антагонист фолиевой кислоты), меркаптопурин (антагонист пуринов) и др.

Противоопухолевые антибиотики взаимодействуют с ДНК опухолевых клеток и нарушают ее функции. К этой группе относятся дактиномицин, доксорубицин, блеомицин и др.

Вещества растительного происхождения - винкристин и винбластин (алкалоиды барвинка розового) - нарушают функции микротрубочек в клетках опухолей и таким образом препятствуют делению опухолевых клеток. Деление клеток блокирует также алкалоид безвременника - демеколцин (Колхамин♠).

33.2. Гормональные препараты

При гормонзависимых опухолях применяют препараты, нарушающие синтез или действие гормонов, которые стимулируют развитие опухолей. Так, при раке предстательной железы применяют антиандрогенный препарат - флутамид, при раке молочной железы используют антиэстрогенный препарат - тамоксифен.

При острых лейкемиях применяют глюкокортикоиды, например, преднизолон.

33.3. Ферментные препараты

Аспарагиназа - препарат фермента, который способствует дезаминированию аспарагина; недостаток аспарагина замедляет рост злокачественных новообразований.

33.4. Препараты цитокинов

В качестве противобластомных средств применяют препараты интерферона-α, интерлейкина-2.

Некоторые показания к применению противобластомных средств представлены в табл. 4.

Таблица 4. Некоторые показания к применению противобластомных средств

Показания к применению	Лекарственные средства
Рак легкого	Цисплатин, блеомицин
Рак мочевого пузыря	Тиотепа (Тиофосфамид♠), цисплатин
Рак молочной железы	Тамоксифен
Хорионэпителиома матки	Винбластин, метотрексат
Рак яичника	Циклофосфамид, цисплатин
Рак предстательной железы	Флутамид
Острый лейкоз	Циклофосфамид, метотрексат, меркаптопурин, винкристин, аспарагиназа
Лимфогранулематоз	Винбластин
Рак кожи	Демеколцин (Колхамин♠), блеомицин

Большинство противобластомных средств высокотоксично. При их применении развиваются выраженные побочные эффекты. Многие противобластомные средства подавляют функции костного мозга (вызывают лейкопению, анемию), нарушают функции ЖКТ (вызывают тошноту, рвоту, диарею), угнетают активность половых желез, снижают иммунитет.

Химиотерапия злокачественных новообразований проводится в специализированных онкологических учреждениях (стационары, диспансеры) врачами-специалистами. Поэтому при подозрении на злокачественное новообразование необходимо направить больного к онкологу для консультации и организации специализированной помощи.

Глава 34. Основные принципы терапии отравлений лекарственными средствами

Лекарственные средства в больших дозах могут быть причиной отравления. Особенно часто отравляются лекарствами дети, если их родители небрежно хранят лекарства.

Основные принципы терапии острых отравлений:

1) прекращение всасывания яда на путях его введения;

2) инактивация всосавшегося яда;

3) нейтрализация фармакологического действия яда;

4) ускоренное выведение яда;

5) симптоматическая терапия.

1. *Прекращение всасывания яда на путях его введения*

При попадании яда в ЖКТ стремятся по возможности быстро удалить яд из желудка и кишечника; одновременно применяют средства, которые могут инактивировать яд.

Для удаления яда из желудка проводят промывание желудка через толстый зонд. Так как токсичные вещества могут задерживаться в желудке или выделяться в просвет желудка [морфин, этанол (Спирт этиловый♠)], промывание желудка показано в первые 24 ч после отравления.

Промывание желудка можно проводить при бессознательном состоянии больного (для предупреждения аспирации промывных вод рекомендуют зонд с раздувной манжеткой).

Для удаления яда из желудка можно вызывать рвоту (рефлекторно или с помощью рвотных средств). Вызывание рвоты противопоказано при бессознательном состоянии пострадавшего, отравлении прижигающими жидкостями, судорожными ядами, бензином, керосином.

Для удаления яда из кишечника назначают солевые слабительные, делают высокие сифонные клизмы.

Инактивацию яда в ЖКТ проводят с помощью различных антидотов.

Активированный уголь адсорбирует многие токсичные вещества. Разведенный в воде порошок активированного угля вводят в желудок из расчета 1 г/кг при отравлениях снотворными средствами, алкалоидами (морфин, атропин и др.), антидепрессантами, НПВС и др.

Малоэффективен активированный уголь при отравлении спиртами (этиловым, метиловым), кислотами, щелочами.

Калия перманганат, обладающий выраженными окислительными свойствами, в растворе 1:5000 вводят в желудок при отравлениях алкалоидами.

Раствор танина 0,5% (или крепкий чай) образует нестойкие комплексы с алкалоидами и солями металлов. После введения раствора танина в желудок раствор следует сразу удалить.

При отравлении солями Hg, As, Bi внутрь назначают 50 мл 5% раствора димеркаптопропансульфоната натрия (Унитиол♠).

При отравлении серебра нитратом ($AgNO_3$) желудок промывают 2% раствором натрия хлорида ($NaCl$); образуется нерастворимый AgCL,

При отравлении растворимыми солями бария желудок промывают 1% раствором натрия сульфата (Na_2SO_4); образуется нерастворимый $BaSO_4$.

Помощь при парентеральном введении яда. При подкожном введении токсической дозы лекарственного средства для уменьшения

его всасывания в месте инъекции прикладывают холод, вводят 0,3 мл 0,1% раствора эпинефрина (Адреналин♠).

При введении яда в конечность выше инъекции накладывают жгут, который ослабляют каждые 15 мин, чтобы не нарушить кровообращение в конечности.

При подкожном или внутримышечном введении раствора кальция хлорида ($CaCl_2$) для предупреждения некроза ткани место инъекции обкалывают 2% раствором натрия сульфата (Na_2SO_4) (образуется нерастворимый $CaSO_4$).

2. *Инактивация всосавшегося яда*

Для инактивации всосавшегося яда применяют антидоты.

Димеркаптопропансульфонат натрия (Унитиол*) вводят внутримышечно (реже подкожно) при отравлении солями Hg, As, Bi, Zn. Молекула этого препарата содержит 2 сульфгидрильные группы (SH-группы), с которыми соединяются металлы.

Неэффективен димеркаптопропансульфонат натрия при отравлении соединениями Fe, Cd (токсичность этих соединений под влиянием данного средства даже повышается), малоэффективен при отравлениях Pb, Ag.

Тетацин-кальций вводят внутривенно капельно при отравлениях соединениями Pb, Zn, Cd, Co, Fe. Неэффективен при отравлениях Hg, Ba, Sr.

Дефероксамин вводят внутривенно капельно при отравлениях солями Fe.

Натрия тиосульфат вводят внутривенно при отравлениях соединениями As, Hg, Pb (образуются нетоксичные сульфиты), а также при отравлениях цианидами (образуются малотоксичные роданистые соединения).

Метилтиониния хлорид (Метиленовый синий*) вводят внутривенно (50-100 мл 1% раствора) при отравлении цианидами. Образуемый метгемоглобин связывает CN.

В малых дозах (0,1 мл/кг 1% раствора) препарат вводят при отравлении метгемоглобинобразующими ядами (нитриты, производные анилина); происходит восстановление метгемоглобина в гемоглобин.

При отравлении цианидами внутривенно вводят 3% раствор натрия нитрита ($NaNO_2$) или ингаляционно применяют амилнитрит; образуется метгемоглобин, который связывает CN.

Пеницилламин (Купренил♠) назначают внутрь при хронических отравлениях соединениями Cu, Pb, Hg, As, Fe, Zn, Co.

3. *Нейтрализация фармакологического действия яда Применение антагонистов.* Для нейтрализации фармакологического действия ядов применяют их прямые антагонисты (напри-мер, налоксон при отравлении морфином) и непрямые антагонисты (атропин при отравлении антихолинэстеразными средствами).

Восстановление активности ферментов. При отравлении ФОС применяют реактиваторы холинэстераз - тримедоксима бромид (Дипироксим*) и Изонитрозин*.

4. *Ускоренное выведение яда*

Для удаления яда из крови применяют гемодиализ, перитонеальный диализ, детоксикационную гемосорбцию, операцию замещения крови, форсированный диурез.

Гемодиализ - использование аппарата «искусственная почка», в котором через полупроницаемую мембрану из крови удаляются токсичные вещества, если величина их молекул не превышает диаметра пор мембраны.

Гемодиализ высокоэффективен при отравлениях этиловым и метиловым спиртами, этиленгликолем, барбитуратами, НПВС, сульфаниламидами, аминогликозидами, солями лития, хинином, хлорамфениколом и др.

Гемодиализ малоэффективен при отравлениях соединениями, которые в значительной степени связаны с белками плазмы крови (бензодиазепины, фенотиазины) или депонируются в тканях и находятся в крови в малых концентрациях (трициклические антидепрессанты).

Перитонеальный диализ сходен по эффективности с гемодиализом.

В полость брюшины (между париетальным и висцеральным слоями брюшины) через катетер вводят специальный раствор, в который через листки брюшины выделяются из крови токсичные вещества. Раствор в полости брюшины несколько раз меняют.

При детоксикационной гемосорбции кровь пострадавшего пропускают через колонки со специально обработанным активированным углем. При этом адсорбируются не только свободные токсичные вещества, но и вещества, связанные с белками плазмы. Гемосорбция в отличие от гемодиализа эффективна при отравлениях бензодиазепинами, фенотиазинами.

Операцию замещения крови проводят при отравлениях гемолитическими ядами, метгемоглобинобразующими соединениями,ФОС.

При форсированном диурезе в вену вводят 1-2 л натрия хлорида (Натрия хлорида изотонического раствора 0,9%♠) или декстрозы (Глюкозы*; 5%) и затем применяют высокоэффективный диуретик (фуросемид, маннитол). Введение изотонического раствора

продолжают со скоростью выведения жидкости путем диуреза; при необходимости повторно вводят диуретик.

Форсированный диурез эффективен, если:

а) вещество выводится почками;

б) вещество выводится почками хотя бы частично в неизмененном виде.

Для повышения эффективности форсированного диуреза при выведении слабых электролитов изменяют pH почечного фильтрата таким образом, чтобы увеличить ионизацию вещества и за счет этого уменьшить его реабсорбцию. Например, при отравлениях слабокислыми соединениями (фенобарбитал, салицилаты и др.) вводят внутривенно натрия гидрокарбонат ($NaHCO_3$), что ведет к изменению pH почечного фильтрата в щелочную сторону.

5. *Симптоматическая терапия*

Симптоматическая терапия отравлений включает в основном:

а) контроль жизненно важных функций (дыхание, сердечнососудистая система);

б) профилактику застойных поражений легких (применение антибиотиков);

в) профилактику нарушений функции печени [введение декстрозы (Глюкозы♠), витаминов B_1, B_6, B_{12}, B_{15}, E];

г) купирование болевого синдрома.

III. ОБЩАЯ РЕЦЕПТУРА

Общая рецептура - раздел лекарствоведения об общих правилах выписывания рецептов и выписывании в рецептах отдельных лекарственных форм.

1. РЕЦЕПТ

Рецепт - письменное обращение врача, фельдшера или акушерки в аптеку об отпуске лекарственного средства в определенной лекарственной форме и дозировке с указанием способа его употребления. Рецепт является важным медицинским и юридическим документом. В случае бесплатного или на льготных условиях отпуска лекарства рецепт является также денежным документом.

Рецепты выписывают по определенным правилам. Действующие в настоящее время правила определены приказом Минздрава Российской Федерации ? 328 от 23.08.99.

Рецепты выписывают на специальных бланках:

- для отпуска лекарств за полную стоимость;
- для отпуска лекарств бесплатно или на льготных условиях.

Особые рецептурные бланки предназначены для выписывания средств, которые могут вызывать наркоманию (морфин и др.).

Рецепты следует писать четко, разборчиво, чернилами или шариковой ручкой. Исправления в рецепте не допускаются.

Состав лекарства, название лекарственной формы и указание об изготовлении и выдаче

лекарства пишутся на латинском языке. На рецептурном бланке латинский текст начинается обозначением Rp.:, что означает Recipe: (Возьми:). Далее следует название медикамента (медикаментов). Справа от названия вещества указывается его количество. Для жидких веществ количества обозначаются в миллилитрах (1 ml, 20 ml и т.д.), граммах или каплях, для остальных веществ - в граммах и долях грамма (1,0; 0,1; 0,01; 0,001; т.е. 1 грамм, 1 дециграмм, 1 сантиграмм, 1 миллиграмм). Схема рецептурного бланка представлена на рис. 28.

При выписывании лекарственных средств, дозируемых ЕД, указывают количество ЕД (например, 100 000 ЕД).

Если 2 или несколько веществ выписывают в одинаковой дозе, эту дозу указывают только 1 раз после названия последнего вещества. При этом перед дозой ставят обозначение аа, что значит ana - поровну (например, аа 0,2).

Употребляют также следующие сокращения.

Aq. destill. - Aqua destillata - Вода дистиллированная.

D.S. - Da. Signa. - Выдай. Обозначь.

D.t.d. N. - Da tales doses numero - Выдайтакиедозычислом.

Dec. - Decoctum - Отвар.

Extr. - Extractum - Экстракт.

fol. - folium - лист.

in amp. - in ampullis - вампулах.

in caps. - in capsulis - вкапсулах.

in tab. - in tabulettis - втаблетках.

Inf. - Infusum - Настой.

Lin. - Linimentum - Линимент.

M.D.S. - Misce. Da. Signa. - Смешай. Выдай. Обозначь.

O1. - Oleum - Масло.

Pulv. - Pulvis - Порошок.

q.s. - quantum satis - сколько потребуется.

rad. - radix - корень.

S. - Signa. - Обозначь.

Sol. - Solutio - Раствор.

Steril. - Sterilisetur! - Пусть будет простерилизовано! Supp. - Suppositorium - Суппозиторий. Susp. - Suspensio - Суспензия. Tinct. (T-ra) - Tinctura - Настойка Ung. - Unguentum - Мазь.

Латинскийтекстрецептавсегдазаканчиваетсяобозначением S. (Signa.) - Обозначь. После этого следует сигнатура - предписание больному на русском или русском и национальном

языках о порядке применения лекарства. Текст сигнатуры начинают с заглавной буквы. В сигнатуре указывают:

Министерство здравоохранения		Код учреждения по ОКУД Код учреждения по ОКПО Мед. документация. Форма № 107/У Утверждена Минздравом России 1997 г.
РЕЦЕПТ (взрослый, детский — ненужное зачеркнуть) «.....» ....200 г.		
Ф.И.О. больного		
Возраст		
Ф.И.О. врача		
руб	коп	Rp.:
руб	коп	Rp.:
Подпись и личная печать врача		М.П.
Рецепт действителен в течение 10 дней, 2 месяцев, 1 года (ненужное зачеркнуть)		

ПАМЯТКА ВРАЧУ

К ФОРМЕ БЛАНКА РЕЦЕПТА № 107/У

Код лечебно-профилактического учреждения печатается типографским способом или ставится штамп.

На рецептурных бланках частнопрактикующих врачей в верхнем левом углу типографским способом или штампом должны быть указаны их адрес, номер лицензии, дата выдачи, срок действия и наименование организации, выдавшей ее.

Рецепт выписывается на латинском языке разборчиво, четко, чернилами или шариковой ручкой. Исправления заверяются подписью и личной печатью врача.

На одном рецептурном бланке выписываются не более 3 простых и не более 2 лекарственных средств списков А и Б, за исключением указанных в п. 2.6 Инструкции о порядке назначения лекарственных средств и правилах выписывания рецептов на них.

Этиловый спирт выписывается на отдельном рецептурном бланке и заверяется дополнительно печатью лечебно-профилактического учреждения «Для рецептов».

Разрешаются только принятые правилами сокращения обозначений; твердые и сыпучие вещества выписываются в граммах (0,001; 0,5; 1,0), жидкие — в миллилитрах, граммах и каплях.

Способ применения указывается на русском или русском и национальном языках. Запрещается ограничиваться общими указаниями «Внутреннее», «Известно» и т.п.

Указываются Ф.И.О. больного, его возраст, Ф.И.О. врача.

Подпись врача должна быть заверена его личной печатью.

Рис. 28. Рецептурный бланк для выписывания лекарств взрослым и детям за полную стоимость

1) способ применения лекарства;

2) количество препарата на 1 прием (введение);

3) время и частоту приема лекарства.

Например, «По 1 таблетке 3 раза в день после еды», «Наносить на пораженные участки кожи 2 раза в день» и т.п. Запрещается ограничиваться общими указаниями: «Внутреннее», «Назначение известно» и др.

После сигнатуры следует подпись врача, фельдшера или акушерки с указанием должности, медицинского звания; подпись заверяется личной печатью.

Если состояние больного требует экстренного отпуска лекарства из аптеки, в верхней части рецептурного бланка пишут Cito (Быстро) или Statim (Немедленно). В этом случае лекарство должно быть изготовлено и отпущено вне очереди.

Следует выработать привычку внимательно прочитывать рецепт перед тем, как отдать его больному.

Врач, фельдшер, акушерка несут личную ответственность за выписанный ими рецепт.

2. ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ (ТАБЛЕТКИ, ДРАЖЕ, ПОРОШКИ)

1) Таблетки

(Таблетки - им. п. мн. ч. *Tabulettae,* вин. п. мн. ч. *Tabulettas,* тв. п. мн. ч. *in tabulettis.)*

Таблетки - твердая дозированная лекарственная форма, получаемая фабрично-заводским путем; предназначены в основном для приема внутрь. Таблетки имеют обычно вид круглых или овальных пластинок с плоской или двояковыпуклой поверхностью.

Изготавливают таблетки с помощью специальных автоматов путем прессования медикаментов.

В состав таблеток, кроме лекарственных веществ, могут входить вспомогательные вещества (сахар, крахмал, натрия гидрокарбонат и др.).

Таблетки могут быть покрыты оболочками *(Tabulettae obductae).* Для покрытия таблеток используют пшеничную муку, крахмал, сахар, какао, краски и лаки пищевые.

Наиболее распространенной является пропись таблеток, в которой указывают названия лекарственных веществ, их содержание в 1 таблетке, а затем предписание о количестве таблеток:

D.t.d. N. ... in tabulettis (Выдай такие дозы числом ... в таблетках).

Пример рецепта

Выписать 20 таблеток, содержащих по 50 мг атенолола *(Atenololum).* Назначить по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Rp.: Atenololi 0,05

D.t.d. N. 20 in tabulettis

S. По 1 таблетке 1 раз в сутки.

Некоторые таблетки, в состав которых входит несколько лекарственных веществ, имеют специальные названия, например, таблетки ко-тримоксазол (содержат сульфаметоксазол и триметоприм). При выписывании таких таблеток пропись начинается со слова *Tabulettas* (Таблетки - вин. п. мн. ч.). Затем указывают название таблеток в кавычках в им. п. и их количество. После этого следует D.S.

Пример рецепта

Выписать 20 таблеток «Ко-тримоксазол» (*«Co-trimoxazolum»).* Назначить по 1 таблетке 2 раза в сутки. Rp.: Tabulettas «Co-trimoxazolum» N. 20 D.S. По 1 таблетке 2 раза в сутки.

2) Драже

(Драже - вин. п. ед. ч. *Dragee.)*

Драже - твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы. Драже изготавливают заводским способом.

Пропись начинается с указания лекарственной формы *(Dragee),* затем следуют название лекарственного вещества, его доза, обозначение количества драже (D.t.d. N.) и сигнатура.

Пример рецепта

Выписать 100 драже, содержащих по 200 мг ибупрофена *(Ibuprofenum).* Назначить по 1 драже 4 раза в сутки. Rp.: Dragee Ibuprofeni 0,2 D.t.d. N. 100

S. По 1 драже 4 раза в сутки.

3) Порошки

(Порошок - им. п. ед. ч. *Pulvis.)*

Порошки - твердая лекарственная форма для внутреннего или наружного применения, обладающая свойством сыпучести.

Различают порошки простые (состоят из 1 вещества) и сложные (состоят из 2 веществ или более), а также порошки, не разделенные и разделенные на отдельные дозы.

При выписывании простого неразделенного порошка указывают название лекарственного вещества и его общее количество. Затем пишут D.S.

Пример рецепта

Выписать 30 г магния оксида *(Magnesii oxydum)*. Назначить по 1/4 чайной ложки через 2 часа после еды. Rp.: Magnesii oxydi 30,0

D.S. Принимать по 1/4 чайной ложки через 2 часа после еды.

При выписывании простых порошков, разделенных на отдельные дозы, в рецепте указывают лекарственное вещество с обозначением его разовой дозы. Затем пишут D.t.d. N. и указывают число порошков. После этого следует S.

Пример рецепта

Выписать 24 порошка панкреатина *(Pancreatinum)* по 500 мг. Назначить по 1 порошку 3 раза в день до еды. Rp.: Pancreatini 0,5

D.t.d. N. 24

S. По 1 порошку 3 раза в день до еды.

Масса разделенного порошка может быть от 0,1 до 1-1,5 г (в среднем 0,3-0,5 г). Если доза лекарственного вещества меньше 0,1, добавляют сахар *(Saccharum)* до средней массы порошка. В этом случае при выписывании лекарства сахар (обычно 0,3) указывают после лекарственного вещества. Затем пишут M.f. pulvis (Misce ut fiat pulvis - Смешай, чтобы получился порошок), после чего следует D.t.d. N., число порошков и S.

Пример рецепта

Выписать 30 порошков, содержащих рибофлавина *(Riboflavinum)* по 10 мг и тиамина бромида *(Thiamini bromidum)* no 20 мг. Назначить по 1 порошку 3 раза в день.

Rp.: Riboflavini 0,01

Thiaminibromidi 0,02 Sacchari 0,3 M.f. pulvis

D.t.d. N. 30

S. По 1 порошку 3 раза в день.

Некоторые лекарственные вещества для назначения внутрь выписывают в капсулах. После названия вещества и дозы на один прием пишут D.t.d. N. ... in capsulis (Выдай такие дозы числом ... в капсулах) и S.

Пример рецепта

Выписать 14 капсул с омепразолом *(Omeprazolum)* по 20 мг. Назначить по 1 капсуле 1 раз в сутки. Rp.: Omeprazoli 0,02

D.t.d. N. 14 in capsulis

S. По 1 капсуле 1 раз в сутки. Кроме таблеток, драже и порошков, в медицинской практике используют и другие твердые лекарственные формы: гранулы, карамели, пастилки и др.

3. ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ (РАСТВОРЫ, СУСПЕНЗИИ, ЭМУЛЬСИИ, НАСТОИ, ОТВАРЫ, НАСТОЙКИ, ЭКСТРАКТЫ ЖИДКИЕ, НОВОГАЛЕНОВЫ ПРЕПАРАТЫ, МИКСТУРЫ, ЛИНИМЕНТЫ)

1) Растворы

(Раствор - им. п. ед. ч. *Solutio,* род. п. ед. ч. *Solutionis.)*

Раствор - жидкая лекарственная форма, получаемая путем растворения лекарственного вещества в растворителе. Таким образом, раствор состоит из 2 ингредиентов: растворимого вещества и растворителя.

В качестве растворителей чаще всего используют воду дистиллированную *(Aqua destillata),* этанол (Спирт этиловый♣) 70, 90, 95% *(Spiritus aethylicus* 70, 90, 95%) и жидкие масла - персиковое *(Oleum Persicorum),*вазелиновое *(Oleum Vaselini)* и др.

Растворы должны быть прозрачными и не содержать взвешенных частиц или осадка. Используют растворы для наружного и внутреннего применения, а также для инъекций.

Растворы для наружного применения используют в виде глазных и ушных капель, капель в нос, примочек, полосканий, промываний, спринцеваний.

Существует 2 формы прописи растворов: сокращенная и развернутая.

Сокращенная форма прописи раствора начинается с названия лекарственной формы, т.е. со слова Solutionis... (Раствора...). Далее указывают название лекарственного вещества в родительном падеже, концентрацию раствора и его количество. Затем следует D.S.

Если растворителем является вода, то в сокращенной прописи характер раствора (водный) не указывают.

Концентрацию раствора можно обозначить 3 способами:

1) в процентах;

2) в отношениях (например, 1:1000, 1:5000 и т.п.);

3) в массо-объемных соотношениях (например, 0,6 - 200 ml, т.е. в 200 мл содержится 0,6 г лекарственного вещества).

Пример рецепта

Выписать 500 мл 0,02% раствора нитрофурала (Фурацилин♣) *(Furacilinum).* Назначить для полоскания горла 4 раза в день.

Концентрация раствора в процентах

Rp.: Solutionis Furacilini 0,02% - 500 ml

D.S. Для полоскания горла 4 раза в день.

Концентрация раствора в отношениях

Rp.: Solutionis Furacilini 1:5000 - 500 ml

D.S. Для полоскания горла 4 раза в день.

Концентрация раствора в массо-объемном соотношении

Rp.: Solutionis Furacilini 0,1 - 500 ml

D.S. Для полоскания горла 4 раза в день.

Спиртовые и масляные растворы в сокращенной форме выписывают с обозначением характера раствора - спиртового *(spirituosae),* масляного *(oleosae),* которое приводится после названия лекарственного вещества.

Примеры рецептов

Выписать 10 мл 1% спиртового раствора борной кислоты *(Acidum boricum).* Назначить в виде ушных капель по 3 капли 2 раза в день.

Rp.: Solutionis Acidi borici spirituosae 1% - 10 ml D.S. Ушныекапли. По 3 капли 2 раза в день.

Выписать 30 мл 10% масляного раствора камфоры *(Camphora).* Для растирания области сустава.

Rp.: Solutionis Camphorae oleosae 10% - 30 ml D.S. Для растирания области сустава.

В тех случаях, когда для масляного или спиртового раствора требуется определенное масло или спирт определенной концентрации, возможна только развернутая пропись раствора. При этом указывают вначале растворимое вещество, а затем растворитель с обозначением количеств. Пропись заканчивается предписанием M.D.S. и сигнатурой.

Пример рецепта

Выписать 10 мл 1% раствора рацементола (Ментол♣; *Mentholum)* в парафине жидком (Вазелиновое масло♣;*Oleum Vaselini).* Назначить для закапывания в нос по 5 капель.

Rp.: Mentholi 0,1

Olei Vaselini ad 10 ml M.D.S. Закапывать в нос по 5 капель. Растворы для внутреннего применения дозируют обычно градуированными стаканчиками, столовыми и чайными ложками, а также каплями. Следует запомнить, что:

• в 1 столовой ложке содержится в среднем 15 мл водного раствора;

• в 1 чайной ложке - 5 мл;

• в 1 мл воды - 20 капель.

Зная разовую дозу лекарственного вещества и разовое количество раствора, можно вычислить его концентрацию. *Пример рецепта*

Выписать 180 мл раствора натрия бромида *(Natrii bromidum)* с таким расчетом, чтобы, принимая по 1 столовой ложке, больной получал по 0,15 г натрия бромида. Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Расчет для прописи. В 1 столовой ложке (15 мл) 0,15 г. Следовательно, концентрация раствора - 1%. Rp.: Solutionis Natrii bromidi 1% - 180 ml D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

2) Суспензии

(Суспензия - им. п. ед. ч. *Suspensio,* род. п. ед. ч. *Suspensionis.)*

Суспензии - взвеси частиц твердых лекарственных веществ в жидкости. Назначают суспензии внутрь и наружно. Стерильные суспензии можно вводить внутримышечно.

Обычно при изготовлении суспензии используется вода. В этом случае возможна сокращенная пропись суспензии. Такая пропись начинается с названия лекарственной формы - *Suspensionis...* (Суспензии...), затем следуют название лекарственного вещества, концентрация суспензии, ее количество и D.S.

Пример рецепта

Выписать 10 мл 0,5% водной суспензии гидрокортизона (Гидрокортизона ацетат♣; *Hydrocortisoni acetas).*Назначить для закапывания в глаз по 2 капли 4 раза в день.

Rp.: Suspensions Hydrocortisoni acetatis 0,5% - 10 ml D.S. Закапывать в глаз по 2 капли 4 раза в день.

3) Эмульсии

(Эмульсия - им. п. ед. ч. *Emulsum,* род. п. ед. ч. *Emulsi.)*

Эмульсия - жидкая лекарственная форма, в которой нерастворимые в воде жидкости (например, жидкие масла) находятся во взвешенном состоянии в виде мельчайших частиц. Эмульсии применяют внутрь и наружно. Чаще всего используют масляные эмульсии.

Масляные эмульсии готовят из жидких масел: касторового, миндального и др. Для эмульгирования масла (разделения его на мельчайшие частицы) добавляют специальные эмульгаторы.

Пропись эмульсии начинают с названия лекарственной формы - *Emulsi...* (Эмульсии...), после чего указывают количество масла в мл и общее количество эмульсии.

Пример рецепта

Выписать 100 мл эмульсии из 20 мл клещевины обыкновенной семян масла (Масло касторовое*; *Oleum Ricini).*Назначить на 1 прием.

Rp.: Emulsi olei Ricini 20 ml - 100 ml D.S. На 1 прием.

4) Настои и отвары

(Настой - им. п. ед. ч. *Infiisum,* род. п. ед. ч. *Infiisi.* Отвар - им. п. ед. ч. *Decoctum,* род. п. ед. ч. *Decocti.)*

При обработке растительного лекарственного сырья (листья, трава, корни и т.д.) водой при температуре 100 °С из лекарственных растений извлекаются их действующие начала с некоторой примесью балластных веществ. Такие водные извлечения обозначают как настои и отвары.

Настои чаще готовят из листьев, цветков, травы. Отвары обычно готовятся из более грубых, плотных частей растений (корней, коры) и в связи с этим отличаются от настоев более длительным извлечением действующих начал.

Для приготовления настоев и отваров отвешенное количество лекарственного сырья помещают в сосуд, называемый инфундиркой, и заливают водой комнатной температуры. Инфундирку помещают в кипящую водяную баню: настои - на 15 мин, отвары - на 30 мин. Затем лекарство процеживают и фильтруют: отвары - через 10 мин (в горячем виде), настои - после полного охлаждения.

Так как настои и отвары быстро портятся, готовят их непосредственно перед выдачей больному в количестве, необходимом не более чем на 3-4 дня.

Назначают настои и отвары чаще всего внутрь столовыми ложками. Кроме того, эти лекарственные формы используют и наружно для полосканий, промываний и т.п.

Существует единственная форма прописи настоев и отваров. После названия лекарственной формы - *Iniusi*... (Настоя...) или *Decocti*... (Отвара...) указывают часть растения, из которой готовится лекарство (листья, трава, корень и т.д.; табл. 5), название растения, количество лекарственного сырья и (через тире) общее количество настоя или отвара. Затем следует D.S.

Таблица 5. Части растений

Название части растения	**Им. п.**	**Род. п.**
Кора	*cortex*	*corticis*
Корень	*radix*	*radicis*
Корневище	*rhizoma*	*rhizomatis*
Листья	*folia*	*foliorum*
Трава	*herba*	*herbae*

Пример рецепта

Выписать 200 мл настоя из 0,5 г травы термопсиса *(Thermopsis)*. Назначить по 1 столовой ложке 4 раза в день. Rp.: Infusi herbae Thermopsidis 0,5 - 200 ml D.S. По 1 столовой ложке 4 раза в день.

5) Галеновы препараты - настойки и экстракты

(Настойка - им. п. ед. ч. *Tinctura,* род. п. ед. ч. *Tincturae.* Экстракт - им. п. ед. ч. *Extraction,* род. п. ед. ч. *Extracti.)*

Настойки и экстракты - чаще всего спиртовые извлечения из растительного лекарственного сырья.

Настойки отличаются от экстрактов меньшей концентрацией (настойки готовят обычно в концентрации 1:5 или 1:10, концентрации жидких экстрактов - 1:1 или 1:2). В отличие от настоев и отваров настойки и экстракты могут сохраняться длительное время, в связи с чем готовят их обычно на заводах по определенным техническим нормам. Поэтому в рецептах не указывают части растений, из которых готовят настойки или экстракты, а также их концентрации.

Пропись настоек начинают с названия лекарственной формы - *Tincturae*... (Настойки...). Затем указывают название растения и количество настойки. После этого следует D.S.

Дозируют настойки каплями.

Пример рецепта

Выписать 25 мл настойки валерианы лекарственной корневища с корнями (Валериана♠; *Valeriana).* Назначить по 25 капель 3 раза в день.

Rp.: Tincturae Valerianae 25 ml

D.S. По 25 капель 3 раза в день. Экстракты в зависимости от консистенции делят на жидкие, густые и сухие. Жидкие экстракты, как и настойки, представляют

собой окрашенные жидкости, густые - вязкие массы с содержанием влаги не более 25%, сухие - сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%.

Пропись экстрактов начинается с названия лекарственной формы - *Extracti*... (Экстракта...). Затем следует название растения и обязательно указывается вид экстракта - *fluidi* (жидкого), *spissi* (густого) или *sicci* (сухого), после чего обозначают количество экстракта и D.S.

Пример рецепта

Выписать 25 мл экстракта крушины ольховидной коры (Крушины экстракт жидкий♠; *Frangula)* жидкого. Назначить по 25 капель на ночь.

Rp.: Extracti Frangulae fluidi 25 ml D.S. По 25 капель на ночь.

6) Новогаленовы препараты

Новогаленовы препараты - извлечения из растительного лекарственного сырья, максимально освобожденные от балластных веществ (содержат сумму действующих начал

растений) и пригодные не только для назначения внутрь, но и для парентерального введения. Каждый новогаленов препарат имеет специальное название. Изготавливают новогаленовы препараты на заводах.

При выписывании новогаленова препарата для приема внутрь указывают его название, количество и D.S.

Пример рецепта

Выписать 15 мл новогаленова препарата адонизида *(Adonisidum)*. Назначить по 15 капель 3 раза в день. Rp.: Adonisidi 15 ml

D.S. По 15 капель 3 раза в день.

7) Микстуры

Микстуры - смеси жидких или жидких и твердых лекарственных веществ; могут быть прозрачными, мутными и даже с осадками (последние перед употреблением следует взбалтывать). Назначают микстуры в основном внутрь.

Микстуры выписывают в развернутой или полусокращенной форме. В рецепте указывают все составные части микстуры и их количества, после чего следует M.D.S. Слово «микстура» в рецепте не употребляется.

Пример рецепта

Выписать микстуру, состоящую из 180 мл 2% раствора натрия бромида *(Natrii bromidum)* и 0,6 г кофеина (Кофеин-бензоата

натрий♠; *Coffeinum-natrii benzoas)*. Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 2% - 180 ml Coffeini-natrii benzoatis 0,6 M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день. В данном случае использована полусокращенная пропись микстуры.

8) Линименты

(Линимент - им. п. ед. ч. *Linimentum,* род. п. ед. ч. *Linimenti.)*

Линименты - лекарственная форма для наружного применения. Большинство линиментов представляют собой однородные смеси в виде густых жидкостей.

Выписывают линименты чаще всего в развернутой форме прописи. После перечисления составных частей линимента и их количеств пишут M.f. linimentum (Misce ut fiat linimentum - Смешай, чтобы получился линимент); затем следует D.S.

Пример рецепта

Выписать линимент, состоящий из 20 мл хлороформа *(Chloroformium)* и 40 мл белены масла (Масло беленное♠;*Oleum Hyoscyami)*. Назначить для растирания сустава. Rp.: Chloroformii 20 ml Olei Hyoscyami 40 ml M.f. linimentum D.S. Для растирания сустава. Линименты промышленного производства выписывают в сокращенной форме. *Пример рецепта*

Выписать 25 мл 5% линимента хлорамфеникола [D,L] (Синтомицин♠; *Synthomycinum)*. Назначить для нанесения на рану. Rp.: Linimenti Synthomycini 5% - 25 ml D.S. Наносить на рану.

9) Разные жидкие лекарственные формы

К жидким лекарственным формам относят также медицинские масла, например, масло шиповника *(Oleum Rosae);* соки свежих растений, например, сок алоэ *(Succus Aloes);* лекарственные сиропы, например, алтейный сироп *(Sirupus Althaeae)*.

4. МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ (МАЗИ, ПАСТЫ, СУППОЗИТОРИИ)

1) Мази

(Мазь - им. п. ед. ч. *Unguentum,* род. п. ед. ч. *Unguenti.)*

Мазь - мягкая лекарственная форма для наружного применения. Мази получают путем смешивания лекарственных веществ со специальными формообразующими веществами - мазевыми основами. В качестве мазевых основ чаще всего используют вазелин *(Vaselinum)* и ланолин водный♠ *(Lanolinum).* Изготавливают мази чаще всего фабрично-заводским способом, иногда - в аптеках.

Выписывают мази в сокращенной или развернутой форме прописи.

Сокращенная форма прописи мази начинается с названия лекарственной формы - *Unguenti...* (Мази...), затем следуют название лекарственного вещества, концентрация мази и ее количество, после чего пишут D.S.

Пример рецепта

Выписать 5 г 5% мази ацикловира *(Aciclovirum).* Назначить для нанесения на пораженные участки кожи 5 раз в сутки.

Rp.: Unguenti Acicloviri 5% - 5,0

D.S. Наносить на пораженные участки кожи 5 раз в сутки.

При выписывании мази в развернутой форме указывают все входящие в состав мази вещества: лекарственные средства и мазевые основы с обозначением их количеств. Затем пишут M.f. unguentum (Misce ut flat unguentum - Смешай, чтобы получилась мазь), имея в виду равномерное смешивание всех ингредиентов. После этого следует D.S.

Пример рецепта

Выписать 20 г мази на вазелине, содержащей 0,2% бензокаина *(Benzocainum)* и 0,1 рацементола (Ментол♠;*Mentholum).* Назначить для смазывания слизистой оболочки носа.

Rp.: Benzocaini 0,2%

Mentholi 0,1

Vaselini ad 20,0 M.f. unguentum

D.S. Смазывать слизистую оболочку носа.

2) Пасты

(Паста - им. п. ед. ч. *Pasta,* род. п. ед. ч. *Pastae.)* Пасты *(pasta* - тесто) отличаются от мазей большим содержанием порошкообразных веществ (не менее 25%, но не более 65%) и

в связи с этим имеют более густую консистенцию. Пасты длительнее, чем мази, удерживаются на месте приложения.

При приготовлении пасты количество порошкообразных веществ обычно увеличивают до необходимого, добавляя индифферентные порошки: цинка окись *(Zinci oxydum),* тальк *(Talcum)* или крахмал *(Amylum).*

В развернутой форме прописи после указания лекарственных веществ, индифферентных порошков и мазевой основы пишут M.f. pasta (Misce ut fiat pasta - Смешай, чтобы получилась паста), после чего следует D.S.

Пример рецепта

Выписать 50 г пасты, содержащей 5% бензокаина *(Benzocainum).* Назначить для нанесения на пораженную поверхность кожи. Rp.: Benzocaini 2,5

Zinci oxydi 20,0

Vaselini ad 50,0

M.f. pasta

D.S. Наносить на пораженную поверхность кожи.

В сокращенной форме выписывают обычно пасты промышленного производства. Пропись начинается с названия лекарственной формы - *Pastae...* (Пасты...), затем следуют название лекарственного вещества, концентрация, количество и D.S. Если паста выпускается только одной концентрации, ее обычно не указывают.

Пример рецепта

Выписать 40 г цинка оксида (Паста цинковая♠; *Pasta Zinci).* Назначить для нанесения на пораженную поверхность кожи.

Rp.: Pastae Zinci 40,0

D.S. Наносить на пораженную поверхность кожи.

3) Суппозитории

(Суппозиторий - им. п. ед. ч. *Suppositorium,* вин. п. ед. ч. *Suppositorium,* вин. п. мн. ч. *Suppositoria.)*

Суппозитории относят к дозированным лекарственным формам. При комнатной температуре они имеют твердую консистенцию, при температуре тела расплавляются. Изготавливают суппозитории чаще всего фабрично-заводским способом, иногда - в аптеках.

Суппозитории состоят из лекарственных веществ и основы. Лучшей основой является масло какао *(Oleum Cacao)* - однородная масса плотной консистенции с температурой плавления 30-34 °С.

Различают суппозитории ректальные - *Suppositoria rectalia* и вагинальные - *Suppositoria vaginalia.*

Ректальные суппозитории (свечи) обычно имеют форму конуса или цилиндра с заостренным концом. Масса их колеблется от 1,1 до 4 г.

Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики), яйцевидными (овули) или плоскими с закругленным концом (пессарии). Масса вагинальных суппозиториев от 1,5 до 6 г.

Лекарственные вещества в вагинальных суппозиториях применяют для местного действия, а в ректальных - и для резорбтивного действия.

Суппозитории, выпускаемые фармацевтической промышленностью, выписывают в сокращенной форме. Пропись начинается с названия лекарственной формы - *Suppositorium...* (Суппозиторий... - вин. п. ед. ч.). Затем после предлога cum (с) следуют название лекарственного вещества в творительном падеже и его доза. Заканчивается пропись предписанием D.t.d. N... , S. и сигнатурой.

Пример рецепта

Выписать 10 вагинальных суппозиториев, содержащих по 500 мг метронидазола *(Metronidazolum).* Назначить по 1 суппозиторию на ночь.

Rp.: Suppositorium cum Metronidazolo 0,5

D.t.d. N. 10

S. По 1 суппозиторию на ночь.

Некоторые сложные суппозитории имеют специальное название. Пропись начинается с названия лекарственной формы в винительном падеже множественного числа - *Suppositoria...* (Суппозитории...). Затем следует название суппозиториев в кавычках в именительном падеже и указывается их число. После этого пишут D.S.

Пример рецепта

Выписать 10 ректальных суппозиториев белладонны листьев экстракт+ихтаммол (Бетиол♠; *«Bethiolum»).*Назначить по 1 суппозиторию 2 раза в день.

Rp.: Suppositoria «Bethiolum» N. 10

D.S. По 1 суппозиторию 2 раза в день.

Суппозитории, которые готовят в аптеках, выписывают в развернутой форме. Чаще всего используется следующая пропись. Указываются лекарственные вещества и их количество на 1 суппозиторий. Затем указывается масло какао *(Oleum Cacao).* Количество масла какао чаще всего не обозначают, а пишут: Olei Cacao q. s. ut f. suppositorium rectale (vaginale), т.е. масла какао сколько потребуется, чтобы получился суппозиторий ректальный (вагинальный). После этого следует D.t.d. N... и указывается количество суппозиториев. Затем пишут S.

Пример рецепта

Выписать 12 ректальных суппозиториев, содержащих по 360 мг аминофиллина *(Aminophyllinum).* Назначить по 1 суппозиторию 3 раза в день.

Rp.: Aminophyllini 0,36 Olei Cacao q. s. ut f. suppositorium rectale

D.t.d. N. 12

S. По 1 суппозиторию 3 раза в день. Из других мягких лекарственных форм в медицинской практике используют кремы, пластыри, лекарственные палочки (бужи).

5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Для инъекций обычно используют растворы, для внутримышечных инъекций - также суспензии. Основное требование к лекарственным формам для инъекций - стерильность.

Чаще всего лекарственные формы для инъекций изготавливают на заводах, реже - в аптеках.

На заводах стерильные лекарства для инъекций выпускают в ампулах или флаконах.

При выписывании лекарств в ампулах после указания лекарства (раствор, суспензия, порошок для приготовления раствора и др.) обозначают его количество в 1 ампуле. Затем следует D.t.d. N. ... in ampullis (Выдай такие дозы числом ... в ампулах) и S.

При выписывании лекарств во флаконах указывается только D.t.d. N... Слово «флакон» в прописи не употребляется.

При выписывании ампул и флаконов стерильность их содержимого подразумевается, поэтому никаких указаний о стерильности в рецепте не дается.

Жидкие лекарственные формы в ампулах и флаконах выписывают только в сокращенных формах прописи с указанием концентрации в процентах.

Примеры рецептов

Выписать 10 ампул, содержащих по 1 мл 5% раствора эфедрина (Эфедрина гидрохлорид♠; *Ephedrini hydrochloridum).* Назначить для введения под кожу по 1 мл.

Rp.: Solutionis Ephedrini hydrochloridi 5% - 1 ml D.t.d. N. 10 in ampullis S. Вводить под кожу по 1 мл. Выписать 12 флаконов, содержащих по 300 000 ЕД бензилпенициллина (Бензилпенициллина натриевая соль♠;*Benzylpenicillinum-natrium).* Назначить по 300 000 ЕД внутримышечно в 2 мл 0,5% стерильного раствора прокаина 4 раза в сутки. Rp.: Benzylpenicillini-natrii 300 000 ЕД

D.t.d. N. 12

S. Вводить внутримышечно по 300 000 ЕД в 2 мл 0,5% раствора прокаина 4 раза в сутки. При выписывании лекарственных форм для инъекций, которые изготавливают в аптеках, в рецепте делают указание о стерилизации лекарства: пишут - Sterilisetur! (Пусть будет простерилизовано!).

Пример рецепта

Выписать 500 мл 5% стерильного раствора декстрозы (Глюкозы♠; *Glucosum).* Назначить для внутривенного капельного введения. Rp.: Solutionis Glucosi 5% - 500 ml Sterilisetur!

D.S. Для внутривенного капельного введения. Кроме указанных лекарственных форм для инъекций, в медицинской практике используют шприц-ампулы, шприц-тюбики.

6. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ АЭРОЗОЛИ

(Аэрозоль - им. п. ед. ч. *Aerosolum,* вин. п. ед. ч. *Aerosolum.)*

Аэрозоли - аэродисперсные системы, в которых дисперсионной средой является воздух или газ, а дисперсионной фазой - частицы жидких или твердых веществ величиной от 1 до нескольких десятков микрометров.

Лекарственные аэрозоли часто выпускают в специальных баллонах с клапанным устройством и распылительной головкой. Внутри баллона находится лекарственный препарат (раствор, эмульсия, суспензия и др.) и эвакуирующий (выталкивающий) газ. Указанная смесь находится в баллоне под давлением и выделяется в виде аэрозоля при нажатии клапана.

В медицинской практике лекарственные аэрозоли используют для ингаляций при заболеваниях легких и верхних дыхательных путей, а также для наружного применения в дерматологии, хирургии и др.

Пример рецепта

Выписать 1 упаковку аэрозоля камфора+клещевины обыкновенной семян масло+нитрофурал+эвкалипта прутовидного листьев масло+[рацементол] (Камфомен♠; *«Camphomenum»)*. Назначить для ингаляций 3 раза в день.

Rp.: Aerosolum «Camphomenum» N. 1 D.S. Для ингаляций 3 раза в день.